
MÉDECINE NUCLÉAIRE : ENJEUX ET BESOINS POUR STRUCTURER UNE FILIÈRE INNOVANTE AUTOUR DU TRAITEMENT PAR RADIOTHÉRAPIE INTERNE VECTORISÉE

*Recommandations du Groupe d'expertise
Médecine nucléaire de France Biotech*



- 03..... ■ **Introduction**
- 05..... ■ **Méthodologie**
- 07..... ■ **La Radiothérapie interne vectorisée en quelques mots**
- 10..... ■ **Médecine nucléaire et radiopharmaceutiques : un marché en forte accélération**
 - Tour d'horizon réalisé par la banque d'affaires Bryan Garnier and co
- 13..... ■ **Synthèse des recommandations**
- 18..... ■ **1) Enjeux de parcours de soins**
- 19..... ■ Des besoins croissants en matière de RIV attendus dans les prochaines années
- 21..... ■ La transition vers la RIV implique des investissements conséquents pour les centres
- 23..... ■ Enjeu à développer la RIV à l'ensemble des structures de santé
- 25..... ■ Complexité administrative pour déployer des centres à même de réaliser des activités de RIV
- 27..... ■ Forte modification des organisations et évolutions des compétences pour répondre à l'émergence de la RIV
 - Évolution des compétences des professions concernées
- 31..... □ Essor de la coordination
- 33..... □ Déploiement de systèmes d'informations associés
- 40..... ■ **2) Ressources humaines et Formation**
- 41..... ■ Besoin d'augmenter les capacités de formation des différentes professions concernées par la RIV
- 46..... ■ Faire évoluer les modules de formation en conséquence
 - Le cas particulier de la formation spécialisée transverse en oncologie (FST).
- 48..... □ Faire évoluer la formation des radiopharmaciens
- 49..... □ Autres professions concernées par des besoins formation pour favoriser déploiement de la RIV
- 50..... ■ **3) Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV**
- 58..... ■ Accessibilité à la matière première et production du radionucléide
 - Le développement et la fabrication de la cible ou Précurseur Radiopharmaceutique (PR)
- 60..... □ Initiative SAMIRA à l'échelon européen - ERVI
- 62..... ■ Inscription des médicaments radiopharmaceutiques à la liste des médicaments essentiels en France
- 63..... ■ Favoriser l'accès à la recherche
- 64..... □ Accessibilité à la matière première à des fins précliniques/cliniques
- 66..... □ Fluidifier la réglementation associée à la mise en place d'un essai clinique en médecine nucléaire - Autorisations ASN
- 68..... ■ Enjeux sur la gestion des effluents radioactifs en établissement
- 70..... ■ Les enjeux d'accès au marché des produits radiopharmaceutiques
- 72..... ■ Production du radionucléide et chaîne de valeur
- 78..... ■ Les autres acteurs de la chaîne de valeur - RIV
 - Extraction/purification
- 79..... □ Lieux de production et enjeux liés aux transports de radionucléides
- 81..... ■ **Conclusion**
- 83..... ■ **Acronymes**
- 85..... ■ **Liste des contributeurs au rapport**

Introduction



Introduction

La Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) représente une innovation de rupture dans le domaine de la santé, avec des perspectives d'intérêt majeur notamment en oncologie.

Cette technologie repose sur l'utilisation de médicaments radiopharmaceutiques ciblant et traitant les cellules cancéreuses. Ces nouveaux outils thérapeutiques ouvrent la voie à des options plus ciblées et plus efficaces pour les patients. Le développement et la disponibilité de la RIV pourraient transformer le paysage des soins oncologiques en améliorant les taux de survie et en réduisant les événements indésirables grâce à une approche plus précise et moins invasive.

La médecine nucléaire et en particulier la RIV deviennent d'ailleurs peu à peu un domaine d'intérêt croissant pour les grandes entreprises pharmaceutiques. En témoigne une série de rachats d'entreprises spécialisées dans ce domaine pour un montant total de 10 milliards d'euros en quelques mois seulement, laissant présager les potentiels autour de cette technologie de rupture.

Bien que la France soit bien avancée dans le domaine de la RIV, il reste encore beaucoup à faire pour répondre aux différents besoins permettant de structurer une filière de médecine nucléaire solide à l'échelle du territoire. Fort de ce constat, France Biotech a lancé en mars 2024 un groupe d'expertise dédié à l'innovation en médecine nucléaire/radiothérapie interne vectorisée visant à fédérer l'ensemble des acteurs de la médecine nucléaire.

Ce rapport d'expertise conçu par les membres du Groupe d'Expertise de France Biotech propose de présenter les enjeux inhérents à la structuration de la filière RIV en France et de formuler une série de recommandations visant à accompagner l'émergence de cette innovation de rupture.

Ces recommandations s'articulent autour de quatre volets principaux :

- 1.** Modification des parcours de soins et valorisation associée : réorganiser les services de médecine nucléaire et de radiopharmacie au sein des établissements de santé, et optimiser les parcours de soins associés pour intégrer la RIV.
- 2.** Augmenter les capacités de formation des professions impliquées : adapter les modules de formation et les parcours d'enseignement des professionnels de santé impliqués dans le parcours de soins pour garantir une maîtrise des technologies et des protocoles associés à la RIV et le plus haut niveau de sûreté.
- 3.** Enjeux de recherche : encourager la recherche et le développement dans le domaine de la RIV pour découvrir de nouvelles applications et traitements.
- 4.** Approche industrielle : développer une chaîne de valeur solide pour la production, l'approvisionnement et la distribution des radionucléides, en tenant compte des défis spécifiques liés à ces médicaments.

Méthodologie



Méthodologie

France Biotech est l'association qui représente depuis plus de 25 ans au niveau national les start-ups et petites et moyennes entreprises innovantes dans le secteur de la santé (biotechnologies, medtechs, numérique en santé).

L'association compte aujourd'hui près de 700 entreprises membres sur le territoire et contribue à répondre aux enjeux de l'innovation en santé au sens large. Elle s'inscrit également dans une logique de co-construction entre les acteurs de la santé, autant que faire se peut.

C'est dans cette logique que le groupe d'expertise Médecine nucléaire de France Biotech a été lancé en décembre 2023, avec pour objectif de :

- favoriser les échanges entre les acteurs de la filière
 - professionnels de santé
 - industriels
 - structures de soins publiques et privées
 - institutionnels et agences gouvernementales concernées
- permettre la structuration d'une filière dynamique et prometteuse en proposant des recommandations structurantes à destination des pouvoirs publics sur plusieurs aspects (parcours de soins, formation, valorisation de la filière, etc).

Ce sont près de quarante participants représentatifs de la filière qui ont pu participer activement aux échanges entre février et décembre 2024 (liste de contributeurs disponible en fin de document). Les échanges portaient autour de 3 thématiques clés pour le développement de la filière :

- organisation des parcours de soins
- enjeux de formation
- enjeux industriels autour de la production et réflexions autour de la valorisation associée.

Le rapport d'expertise est le fruit de ces multiples interactions transparentes et constructives entre acteurs du secteur.

“La SFMN remercie France Biotech de cette initiative et partage les enjeux de la création d'une filière industrielle nationale supportant le développement de la radiothérapie interne vectorisée.”

Pr Frédéric Courbon, président de la SFMN et co-pilote du groupe d'expertise Médecine nucléaire de France Biotech.



La radiothérapie interne vectorisée en quelques mots



La radiothérapie interne vectorisée en quelques mots

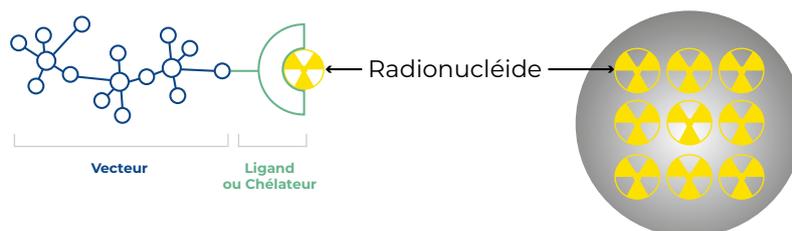
La médecine nucléaire est une discipline consistant à administrer, à un patient, un médicament radiopharmaceutique (médicament contenant un ou plusieurs radionucléides) à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.*

Selon le décret du 30/12/2021 : art. R. 6123 – L'activité de médecine nucléaire consiste en l'utilisation dans un but diagnostique ou thérapeutique d'un médicament radiopharmaceutique ou d'un dispositif médical implantable actif, en sources non scellées, émetteur de rayonnements ionisants, administré au patient, incluant l'utilisation d'une caméra à tomographie par émission de positons et intégrant, le cas échéant, d'autres systèmes d'imagerie.

Les composants de base permettant la production d'un médicament radiopharmaceutique sont :

- le radionucléide (radio-isotope) qui va émettre les radiations ionisantes.
- le vecteur (peptide, anticorps ou petite molécule), appelé « ligand » en anglais, qui va déterminer la pharmacocinétique, c'est-à-dire le comportement dans l'organisme, et donc en particulier la cible.
- le chélateur qui fixe le radionucléide et stabilise l'architecture du radiopharmaceutique jusqu'à l'atteinte de la cible, en particulier dans le cas des radiométaux.

Composants d'un médicament radiopharmaceutique et d'un dispositif médical à base de microsphère radiomarquée



Radiopharmaceutique

Microsphère radiomarquée

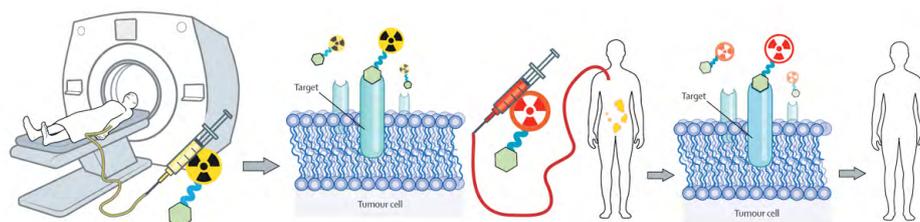
Source: Nouveaux radionucléides en médecine nucléaire [Internet].
IRSN; Report No.: 2021-00083.
Disponible sur: https://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports_expertise/Documents/radioprotection/IRSN_Rapport-2021-00083-nouveaux-radionucleides-medecine.pdf

La RIV s'inscrit de plus en plus dans une médecine de précision en associant une dimension diagnostique et thérapeutique, où le test diagnostique va permettre d'identifier les patients pouvant bénéficier d'un traitement par RIV, et potentiellement d'en adapter la dose à administrer. Cette démarche radio-théranostique nécessite deux médicaments dont le comportement dans le corps humain est similaire, voire identique.

L'examen initial à visée diagnostique permet de sélectionner les patients potentiellement bons répondeurs, c'est-à-dire ceux pour lesquels une bonne fixation du MRP diagnostique est observée.

La radiothérapie interne vectorisée en quelques mots

Illustration de la démarche théranostique en médecine nucléaire (adapté de Lapi et al.)



Phase diagnostique d'évaluation de la fixation du radiopharmaceutique avec un radionucléide à visée d'imagerie

Phase thérapeutique avec injection d'un radiopharmaceutique avec un radionucléide à visée tumoricide

À ce jour, deux pathologies sont principalement concernées :

- les cancers de la prostate métastatiques (Lutétium-177 PSMA et Radium-223)
- les tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques (Lutétium-177 dotatate) et certaines pathologies tumorales rares qui expriment les récepteurs à la somatostatine.

Mais ces nouveaux traitements modifient en profondeur les besoins, et les perspectives de progression sont importantes. Selon la SFMN, les besoins pourraient être multipliés par 10, et ce alors même que les moyens actuels ne permettent pas une prise en charge de la totalité des patients.

Médecine nucléaire et radiopharmaceu- tiques : un marché en forte accélération

Médecine nucléaire et radiopharmaceutiques : un marché en forte accélération

Tour d'horizon réalisé par la banque d'affaires Bryan Garnier and co

Le secteur de la médecine nucléaire a enregistré une accélération marquée au cours des deux dernières années, illustrée par d'importantes acquisitions faites par la « Big Pharma » : Mariana Oncology par Novartis pour \$1,9Mds, Fusion Pharmaceuticals par AstraZeneca pour \$1,26Mds, Point Biopharma par Eli Lilly pour \$1,4Mds, ou encore Rayze Bio par Bristol Myers Squibb pour \$1,1Mds.

La banque d'affaires Bryan, Garnier & Co estime que le marché des radiopharmaceutiques continuera de croître significativement au cours des prochaines années, tiré par une intégration croissante le long de la chaîne de valeur, de la recherche à la production et la commercialisation.

Un enjeu majeur pour le secteur reste l'accès aux sources de composés radioactifs, indispensables à la production de traitements radiopharmaceutiques et de diagnostics. Et alors que la disponibilité de ces isotopes médicaux constitue un défi face à la demande croissante, la gestion de leur production et de leur distribution est plus que jamais un enjeu stratégique, notamment pour la filière française.

À l'échelon européen, alors que certaines entreprises comme Novartis, ITM ou encore Eckert & Ziegler ont bâti des franchises intégrées, le paysage général reste fragmenté, avec de nombreux petits acteurs experts dans des technologies et/ou applications spécifiques.

Isotopes : vers un équilibre entre alpha et bêta

Les isotopes émetteurs bêta, et notamment de lutétium, dominent actuellement les efforts de recherche, étant utilisés dans la grande majorité des essais cliniques en cours.

Malgré le fort potentiel thérapeutique des émetteurs alpha, leur adoption a été jusqu'à présent plus restreinte en particulier à cause de défis de production. Bryan, Garnier & Co estime cependant que les émetteurs alpha comme l'Actinium-225 suivront une trajectoire favorable. Ceci grâce aux méthodes de production alternatives et une consolidation des réseaux de production et distribution.

Bryan, Garnier & Co estime que le marché mondial des émetteurs alpha devrait croître de 34 % par an jusqu'en 2027, comparé à une croissance annuelle de 14% pour les émetteurs bêta.

Linkers et Chélateurs : une source potentielle de différenciation

Que les médicaments radiopharmaceutiques soient des anticorps, peptides ou molécules chimiques, la sélection des cibles reste en constante évolution. De plus en plus d'essais cliniques cherchent à valider des cibles émergentes comme FAP, en complément de PSMA et SSTR2 qui dominent encore largement le domaine.

Alors que la plupart des projets en développement utilisent les mêmes isotopes ou cibles, leur différenciation repose de plus en plus sur l'utilisation de linkers ou de chélateurs originaux. Ainsi, des efforts importants d'innovation se portent sur le développement de chélateurs offrant une conjugaison stable, et de linkers minimisant les interférences entre le site actif du chélateur et le site de liaison du récepteur.

Médecine nucléaire et radiopharmaceutiques : un marché en forte accélération

Tour d'horizon réalisé par la banque d'affaires Bryan Garnier and co

Tableau récapitulatif des principaux deals en médecine nucléaire au cours de l'année 2024 permettant d'apprécier l'intérêt grandissant des laboratoires pharmaceutiques pour ce domaine d'activité

Notable Radiopharma Deals of the Past Year

Target	Buyer	Date	Type	Value	Assets/area of interest
RadioMedix/Orano Med	Sanofi	September 2024	Licensing deal	\$356 million	AlphaMedix for neuroendocrine tumors
Radionetics	Eli Lilly	July 2024	Licensing deal + option for buyout	\$140 million	GPCR-targeting small molecule radiopharmaceuticals
Mariana Oncology Novartis	Novartis	May 2024	Acquisition	\$1 billion	Actinium-based radiotherapies
Aktis Oncology	Eli Lilly	May 2024	Licensing deal	\$1.1 billion	Miniprotein radiopharmaceuticals
PeptiDream	Novartis	April 2024	Licensing deal	\$2.71 billion	Peptide-drug conjugates
Fusion Pharmaceuticals	AstraZeneca	March 2024	Acquisition	\$2.4 billion	Actinium-based radiotherapies
RayzeBio	Bristol Myers Squibb	December 2023	Acquisition	\$4.1 billion	Actinium-based radiotherapies
Point Biopharma	Eli Lilly	October 2023	Acquisition	\$1.4 billion	Lutetium-177 asset, other pipeline candidates

Note: Value for licensing deals includes all upfront and milestone potential reported at deal disclosure.

Synthèse des recommandations



RECOMMANDATIONS

1. Envisager de nouvelles modalités de valorisation de l'activité de RIV afin d'inciter les établissements (publics/privés) à investir et développer des activités liées à la RIV.
 - Valoriser les activités de coordination nécessaires à la bonne tenue des différentes étapes liées à l'administration des traitements de la RIV, mais aussi des médicaments diagnostiques associés (gestion du circuit des médicaments radiopharmaceutiques - MRP, y compris leur approvisionnement et distribution).
 - Définir une nouvelle modalité pour permettre et promouvoir l'accès aux traitements innovants impliquant la radiothérapie interne vectorisée.
 - Identifier et valoriser des actes radiopharmaceutiques.
 - Valoriser et optimiser les parcours de soins des patients, quelle que soit la nature de la structure de soins (privée, ESPIC, CHU).
2. Inciter les centres hospitaliers généraux et les structures libérales à proposer une offre RIV répartie de façon homogène sur le territoire, notamment en assurant la viabilité économique de ces activités de soins.
3. Faciliter les critères d'autorisation des centres éligibles à la RIV.
4. Bien définir les professions à même de réaliser les activités de coordination au sein des services de médecine nucléaire et radiopharmacie (IPA, médecins médicaux, manipulateurs électroradiologie médicale, en pratique avancée le cas échéant, médecins nucléaires, radiopharmaciens, préparateurs en pharmacie hospitalière, PCR, assistant.e médical.e) - et adapter leurs modules de formation en conséquence.
 - Valoriser les activités de coordination nécessaires à l'administration des traitements de RIV, mais aussi des médicaments diagnostiques associés en créant un poste de coordination de la RIV.
 - Déployer des systèmes d'information interopérables à même de permettre une coordination au sein des services de médecine nucléaire et de radiopharmacie : IPA, médecins médicaux, manipulateurs d'électroradiologie médicale en pratique avancée (le cas échéant), médecins nucléaires, radiopharmaciens, préparateurs en pharmacie hospitalière, PCR, assistant.e médical.e.

RECOMMANDATIONS

5. Augmenter progressivement le nombre de personnels médicaux et paramédicaux formés pour répondre aux besoins croissants :
- médecins nucléaires
 - radiopharmaciens
 - préparateurs en pharmacie hospitalière
 - physiciens médicaux
 - manipulateurs en électroradiologie médicale
 - IPA
 - assistant.e.s médical.e.s
 - le nouveau métier de coordinateur RIV
 - personnes compétentes en radioprotection (PCR).

6. Faire évoluer la formation des médecins nucléaires en intégrant davantage de notions d'oncologie générale et pratiques de la RIV :
- renforcer la complémentarité entre médecins nucléaires et oncologues
 - autoriser l'accès des médecins nucléaires à la formation spécialisée transverse oncologie (FST) pour compléter leur formation
 - encourager la formation des médecins nucléaires à la recherche, et par la recherche, en RIV.

Faire évoluer les programmes d'enseignement des radiopharmaciens en

7. intégrant davantage de notions de radiopharmacie clinique et de pharmacie en oncologie médicale dans le programme de la formation qualifiante. Renforcer la complémentarité entre pharmaciens cliniciens et radiopharmaciens.

Coordonner la formation avec la filière du nucléaire civil (ingénieurs, radio-

8. chimistes, physiciens nucléaires) pour favoriser le déploiement de la RIV.

RECOMMANDATIONS

9. Raccourcir les délais de développement des précurseurs radiopharmaceutiques en favorisant les filières françaises de développement et de fabrication, dans une logique de souveraineté nationale.
10. Poursuivre les échanges à l'échelon européen initiés dans le cadre du plan SAMIRA pour bénéficier des synergies (sécurité, approvisionnement, réglementation, transport) entre les États membres. Ces échanges ont pour objectifs futurs de garantir un pool de matières premières (cibles, cibles irradiées) et une production de qualité de médicaments radiopharmaceutiques (MRP) sur le territoire européen, tout en limitant le risque de dépendance aux pays extérieurs à l'union européenne (UE).
11. Inscrire systématiquement les futurs médicaments radiopharmaceutiques, qu'ils soient diagnostiques ou thérapeutiques, à la liste des médicaments essentiels, pour assurer une vigilance accrue sur les enjeux liés au stockage et à la production de radionucléides.
12. Garantir un parc de moyens de production de radioisotopes à l'échelle nationale en diversifiant les alternatives de production de radioisotopes (cyclotrons, accélérateurs, réacteurs, autre). Ce parc de production devra comporter tout le processus de fabrication : enrichissement, fabrication des cibles, irradiation, extraction, purification, processing, et assemblage au laboratoire de radiopharmacie.
13. Fluidifier les autorisations de mise en place de protocole d'essais cliniques en médecine nucléaire octroyées par l'ASNR et l'ANSM :
 - standardisation de procédures
 - identification d'interlocuteurs clés au sein de l'ASNR
 - mettre en place des délais de réponse et limiter le nombre d'itérations.

RECOMMANDATIONS

14. Proposer une meilleure visibilité sur les essais cliniques en médecine nucléaire actuellement réalisés sur le territoire pour favoriser le recrutement des patients et les synergies entre promoteurs.
15. Définir et afficher une position claire de la France sur les enjeux de la RIV par l'intermédiaire d'un plan stratégique :
 - place de la RIV dans la lutte contre le cancer
 - R&D et capacité de production
 - balance importation/exportation
 - moyens incitatifs à l'implantation d'industries en France
 - financements, réglementations et harmonisation des pratiques.
16. Garantir un certain % des ressources / matières premières disponibles à des fins de recherche clinique et préclinique :
 - par la mise en place d'appels à projets dédiés
 - en renforçant et en pérennisant le rôle du programme PRISMAP au niveau de l'UE (organisation qui a pour but de construire un réseau européen de production de radionucléides médicaux pour la recherche)
 - par la mise en place de moyens incitatifs à l'implantation d'industries en France et en Europe.
17. Mobiliser certains cyclotrons et réacteurs étatiques pour répondre à des demandes ciblées de radionucléides peu disponibles sur le marché à des fins de recherche clinique/préclinique :
 - réflexion autour du juste prix de production des radionucléides (notamment pour la recherche et les moyens d'irradiation)
 - pilotage d'une planification nationale des besoins de production de radionucléides accompagnée d'un encouragement à localiser la chaîne de valeur de production des isotopes à proximité des moyens d'irradiation
 - contribution des industriels à l'entretien des cyclotrons et des coûts des réacteurs
 - réflexions à approfondir sur les modalités de production et les modèles économiques associés.

1. Enjeux de parcours de soins



Des besoins croissants en matière de RIV attendus dans les prochaines années

1. Enjeux de parcours de soins

La RIV représente une innovation en santé. En combinant l'approche diagnostique et thérapeutique, elle laisse entrevoir des perspectives encourageantes pour le traitement de certaines pathologies. Même si plusieurs centres adaptent leurs organisations pour assurer des traitements par RIV, cette technique médicale reste à un stade de développement peu avancé, malgré des prévisions de besoins croissants en nombre de patients à traiter dans les années à venir, et ce pour une pluralité d'indications et d'applications à d'autres types de cancers.

La Société Française de Médecine Nucléaire (SFMN) a fait réaliser une cartographie permettant d'apprécier l'offre de soins actuelle en médecine nucléaire en se basant sur le déclaratif de niveau d'activité actuel et à venir à court et long terme auprès de 79 établissements de santé privés et publics (enquête réalisée entre mai 2023 et février 2024).

Les principales conclusions sont les suivantes :

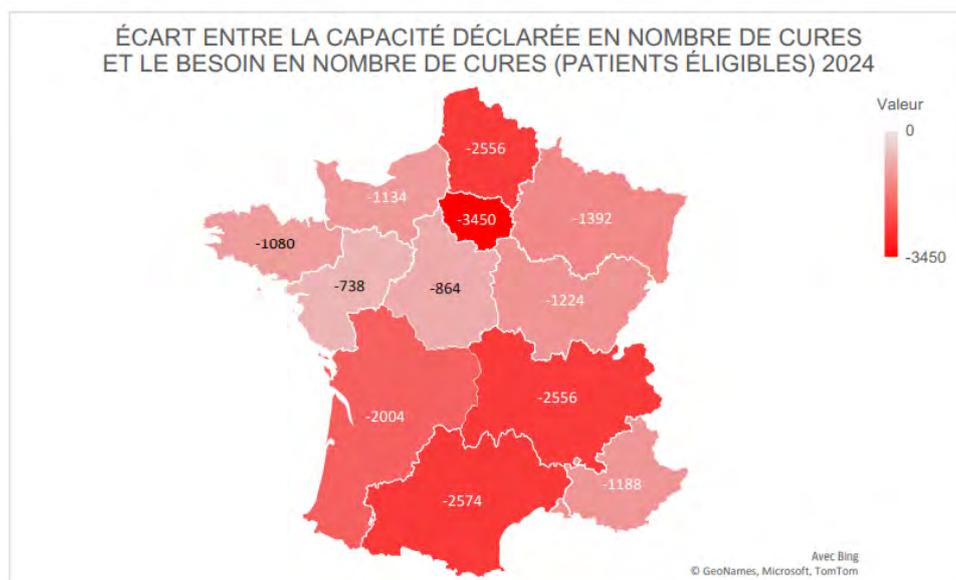
- un écart existe entre la capacité déclarée et le besoin des patients éligibles à la RIV au ¹⁷⁷Lu-PSMA, avec un risque à terme sur les enjeux d'égalité d'accès aux soins des patients français
- il existe des disparités dans la typologie des centres concernés : les CHU et les CLCC sont les structures les plus matures en termes de déploiement de la RIV, avec une montée en capacité attendue dans les centres périphériques et libéraux
- plusieurs centres prévoient de développer une activité de soins/thérapie en médecine nucléaire (RIV) à différents horizons de temporalité : de quelques mois à quelques années.

Sur la base d'estimations centrées sur le traitement de cancers prostatiques par le ¹⁷⁷Lu-PSMA, la cartographie réalisée par la SFMN montre que l'offre actuelle ne permet pas de répondre de manière satisfaisante au besoin en la matière, de façon assez hétérogène selon les régions.. Si la tendance semble aller vers une amélioration dans les années à venir, il est important d'anticiper l'émergence d'autres traitements potentiels par médicaments radiopharmaceutiques dans d'autres indications comme le cancer du sein, mais aussi bientôt pan-tumeurs, comme en témoignent les nombreux essais cliniques RIV en phase précoce. Il sera aussi nécessaire de renforcer le diagnostic pour ces pathologies, notamment pour assurer la démarche théranostique.



Des besoins croissants en matière de RIV attendus dans les prochaines années

1. Enjeux de parcours de soins



« La radiothérapie interne vectorisée (RIV) est une avancée majeure dans le traitement du cancer de la prostate métastatique.

Ce procédé innovant cible spécifiquement les cellules cancéreuses et représente un espoir pour limiter l'évolution métastatique, avec moins d'effets secondaires que la chimiothérapie.

Toutefois, l'accès à la RIV reste limité en raison de contraintes techniques et humaines. Afin de garantir un accès équitable à cette innovation prometteuse, l'ANAMACaP continue de se mobiliser pour promouvoir un dépistage plus efficace du cancer de la prostate.

Un dépistage précoce et systématique permettrait de réduire de moitié le nombre de patients atteints de formes métastatiques, répondant ainsi mieux aux besoins dans le cadre des capacités actuelles de la RIV ».

Monsieur Roland MUNTZ, Président de l'association de patients ANAMACaP

La transition vers la RIV implique des investissements conséquents pour les centres

1. Enjeux de parcours de soins

Face à la croissance attendue du nombre de patients traités par la RIV, il est important que d'autres établissements puissent se doter prochainement d'infrastructures permettant le recours à cette nouvelle technologie ; une approche souhaitable mais qui nécessite des investissements financiers et des réorganisations conséquentes des services de médecine nucléaire et des radiopharmacies actuelles.

Les investissements financiers pour les établissements incluent notamment :

- travaux d'aménagement des infrastructures
 - coûts pour les installations de cuves de décroissance
 - environnement radioprotégé/chambres blindées/box/fauteuils d'HDJ pour l'administration des RPM thérapeutiques,
 - locaux de radiopharmacies adaptés
- achat de matériels et produits radiopharmaceutiques annexes
 - activimètres
 - enceintes de préparation
 - automates de synthèse
 - chaînes HPLC et autres équipements requis pour le contrôle des médicaments radiopharmaceutiques innovants
- investissements en imagerie associés (TEMP-TDM, TEP-TDM, TEP-IRM)
- recrutement et formation de personnels spécialisés tels que les radiopharmaciens, les physiciens médicaux, les médecins nucléaires, ainsi que le personnel paramédical associé (coordinateur RIV, secrétaires, IDE, PCR).

Il est difficile de chiffrer ou de donner un ordre de grandeur pour les différentes lignes de coûts car le montant des investissements est largement dépendant des installations pré-existantes et peut donc énormément varier d'un établissement à l'autre. Ces coûts doivent être justifiés par un retour sur investissement, actuellement problématique en raison d'une valorisation clinique et radiopharmaceutique inadéquate (absence d'actes existants). Cette absence de visibilité en matière de valorisation freine les établissements qui souhaiteraient investir.

Pour pouvoir répondre à la demande croissante en traitements, il convient donc d'identifier des leviers d'actions pour encourager les établissements à investir et à se doter de services de médecine nucléaire et de radiopharmacie adaptés. Cela doit s'accompagner de nouvelles modalités de valorisation de l'activité de RIV dans les établissements mieux adaptées à la pratique clinique et capables d'accompagner les investissements nécessaires.

L'enquête SFMN publiée en 2024 a interrogé 79 services de médecine nucléaire en France et révèle que :

- 30 % (N=24) avaient déjà une activité RIV au moment des visites
- 29 % (N=23) débuteront l'activité en 2024 ou après
- 22 % (N=17) sont encore en réflexion pour développer ce type d'activités au sein de leur structure.

Peu de centres sont à l'heure actuelle habilités à mener des activités de RIV, même s'ils sont de plus en plus nombreux à s'engager dans cette mutation.

La transition vers la RIV implique des investissements conséquents pour les centres

1. Enjeux de parcours de soins

RECOMMANDATIONS

1. Envisager de nouvelles modalités de valorisation de l'activité de RIV dans les établissements afin de les inciter (publics/privés) à investir et développer des activités liées à la RIV ;
 - Valoriser les activités de coordination nécessaires à la bonne tenue des différentes étapes liées à l'administration des traitements de la RIV, mais aussi des médicaments diagnostiques associés, gestion du circuit des MRP, y compris leur approvisionnement, traçabilité et distribution.
 - Définir de nouvelles modalités de valorisation pour permettre et promouvoir l'accès aux traitements innovants.
 - Identification et valorisation des actes radiopharmaceutiques.
 - Valoriser et optimiser les parcours de soins des patients quelque soit la nature de la structure de soins (privée, ESPIC, CHU).

Enjeu à développer la RIV à l'ensemble des structures de santé

1. Enjeux de parcours de soins

Cette logique d'investissement conséquente à la mise en place de services de médecine nucléaire et de radiopharmacie concerne aussi bien les établissements publics que privés.

L'offre théranostique est à ce jour essentiellement portée par les CLCC et les CHU, que ce soit pour les activités de routine de RIV ou dans des indications validées en recherche clinique. Mais il y a un enjeu à ne pas se limiter à ce type de structures dans la perspective de demande croissante des besoins en RIV. Les structures tels que les hôpitaux périphériques et les établissements privés représentent également un maillon important de l'offre de soins et sont susceptibles de jouer un rôle dans le traitement RIV des patients.

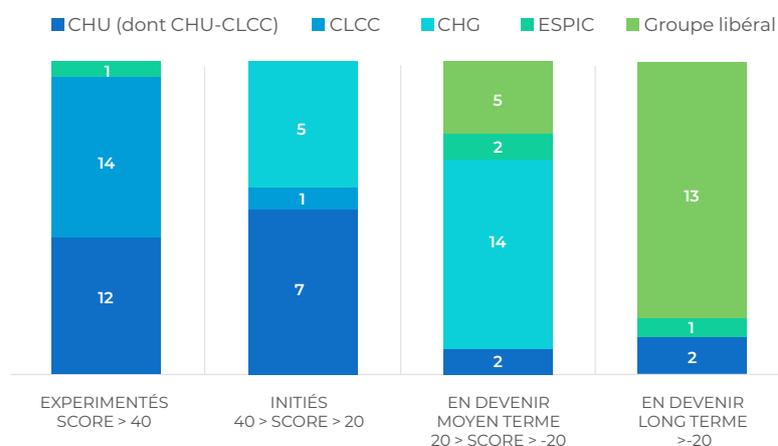
En effet, ces structures sont confrontées au même titre que les CHU/CLCC aux aspects de réorganisations, et ce, de manière peut être encore plus importante :

- besoin RH avec moins de personnel disponible pour gérer la dimension logistique et la partie administrative liée à la RIV
- appétence marquée pour le diagnostic avec des structures privilégiant l'imagerie et le modèle économique associé
- risque financier élevé en cas de non-administration du traitement.

L'enquête Etudes capacité théranostique 2023-2024 de la SFMN montre que très peu, voire aucune structure libérale n'est actuellement impliquée dans la structuration de services à même de réaliser de la RIV.

Quelques structures libérales envisagent de développer ces activités à moyen terme, et une grande majorité à long terme, à la différence des autres types de structures qui s'emparent du sujet.

Figure 2
Diagramme de répartition des services de médecine nucléaire par catégorie et par statut :
- CHU = Centre Hospitalo-Universitaire
- CLCC = Centre de Lutte Contre le Cancer
- CHG = Centre Hospitalier Général
- ESPIC = Établissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif



- Services expérimentés : haute capacité déjà mobilisée, à maintenir et renforcer.
- Services initiés : capacité moyenne pouvant être augmentée dans les deux ans.
- Services en devenir/moyen terme : ajustements réglementaires et investissements nécessaires avant une activité RIV pouvant débuter dans les 2 années à venir.
- Service en devenir/long terme : ajustements réglementaires et investissements nécessaires avant une activité RIV pouvant débuter dans les 5 années à venir.

Il apparaît nécessaire d'amorcer dès à présent des réflexions pour accompagner les structures libérales à transitionner progressivement vers le théranostique. Cette évolution doit nécessairement s'accompagner d'un modèle économique viable et pérenne pour ces structures de soins.

Enjeu à développer la RIV à l'ensemble des structures de santé

1. Enjeux de parcours de soins

RECOMMANDATIONS

2. Inciter les centres hospitaliers généraux et les structures libérales à proposer une offre RIV répartie de façon homogène sur le territoire, notamment en assurant un modèle économique viable associé à ces activités de soins. Cela pourrait prendre la forme d'une étude d'implantation pour éviter les déséquilibres entre les territoires.



Complexité administrative pour déployer des centres à même de réaliser des activités de RIV

1. Enjeux de parcours de soins

Outre la dimension financière, les établissements qui souhaitent se doter de services de RIV rencontrent parfois des difficultés administratives qui freinent la création de nouveaux services habilités.

La mise en place de services RIV dans les établissements nécessite en effet des autorisations de l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASNR) et des Agences Régionales de Santé (ARS). L'ASNR est une autorité administrative indépendante chargée de contrôler les activités nucléaires civiles en France (loi n° 2006-686 du 13 juin 2006). Les ARS veillent à la bonne répartition des structures de niveau A et B sur le territoire en région, et donc des structures habilitées à réaliser la RIV (niveau B).

- La mention A correspond aux établissements réalisant des actes hors thérapie des pathologies cancéreuses
- La mention B comprend entre autres les traitements des cancers par RIV.

La mention « B », lorsque l'activité comprend, outre les actes relevant de la mention « A », les actes suivants :

- les actes diagnostiques ou thérapeutiques réalisés par l'administration d'un médicament radiopharmaceutique préparé selon un procédé aseptique en système ouvert
- les actes diagnostiques réalisés dans le cadre d'explorations de marquage cellulaire des éléments figurés du sang par un ou des radionucléides ;
- les actes thérapeutiques réalisés par l'administration de dispositif médical implantable actif
- les actes thérapeutiques pour les pathologies cancéreuses réalisés par l'administration d'un médicament radiopharmaceutique.

Plusieurs centres qui souhaitaient se doter de services RIV ont vu leurs demandes refusées sur l'argument d'un trop grand nombre de structures de niveau B déjà existantes sur le territoire concerné. Et ce alors que les besoins spécifiques en RIV n'étaient pas couverts par les établissements voisins et qu'il n'existe aucune limitation légale au nombre de services en mention B : l'enquête Étude capacitaire théranostique réalisée par la SFMN en 2024 révèle que seuls 45 établissements se sont vus attribuer une mention B sur les 120 prévus.

Les établissements ont en effet besoin d'avoir de la visibilité sur leur capacité à obtenir la mention B pour lancer des projets d'investissements structurants. À noter que ces autorisations (ou refus) arrivent parfois après la réponse à la demande d'investissement (qui est elle-même demandée aux ARS), ce qui complexifie grandement les démarches.

Afin de permettre l'ouverture de davantage de centres permettant de répondre à une prévisible augmentation de la demande, une des solutions proposées serait de favoriser l'émergence de plus de centres avec mention B.

Ces autorisations pourraient être gérées en relation avec les ARS, selon une approche territoriale.

Les CHU et les CLCC sont à ce jour les structures les plus à même de proposer des activités de RIV mais il est important de faciliter l'octroi d'autorisations à des centres de profils différents ou à de nouveaux centres privés comme publics.

Complexité administrative pour déployer des centres à même de réaliser des activités de RIV

1. Enjeux de parcours de soins

RECOMMANDATIONS

3. Faciliter l'obtention des autorisations pour les centres éligibles à la RIV :
 - éviter le simple raisonnement par seuil (nombre max de centres mention B) pour les services de RIV afin de répondre au besoin médical en adéquation avec la demande de soins
 - privilégier une approche territoriale de l'offre de soins en RIV, articulée autour des CHU, CLCC et des dispositifs spécifiques régionaux du cancer et renforcer les dialogues avec l'ARS afin d'augmenter progressivement les autorisations de mention B en fonction du besoin existant sur le territoire
 - identifier les centres selon leur niveau d'expertise en RIV.

Forte modification des organisations et évolutions des compétences pour répondre à l'émergence de la RIV

1. Enjeux de parcours de soins

Évolution des compétences des professions concernées

Plusieurs professions médicales et paramédicales sont mobilisées dans les services de médecine nucléaire et de radiopharmacie :

- médecins nucléaires
- radiopharmaciens
- manipulateurs en électro-radiologie (MERM) en pratique avancée
- physiciens médicaux
- infirmiers en Pratique Avancée (IPA)
- préparateurs en pharmacie hospitalière
- assistant.e.s médical.e.s
- personnes compétentes en radioprotection (PCR).

Chacune de ces professions joue un rôle spécifique au sein des établissements dans le circuit de la RIV. L'émergence de la RIV invite toutefois à repenser les parcours de prise en charge et doit permettre à certaines professions de voir leurs compétences évoluer pour répondre à la demande croissante de patients à traiter, aussi bien en routine dans des indications validées que dans les activités toujours croissantes de recherche clinique dans les structures de soins habilitées à cette activité et pour certains établissements de recherche en phases précoces.



Est proposé un tableau reprenant le rôle actuel de chaque profession et les évolutions de compétences envisageables pour chacune d'entre elles.

Tableau récapitulatif des professions médicales et paramédicales impliquées dans la RIV et les évolutions de compétences envisageables

Profession	Rôle actuel	Évolution de compétences envisageables (RIV)
Médecins nucléaires	<ul style="list-style-type: none"> ■ Médecin prescripteur : décision de traitement et coordination du de l'ensemble du traitement ■ Réalisations et interprétation des examens de médecine nucléaire préalables nécessaires (ou relecture si fait dans un autre centre) ■ Consultation auprès des patients ■ Suivi surveillances biologiques et soins de support en coordination avec l'oncologue ■ coordination et développement de la recherche en RIV 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vers un renforcement des compétences en matière d'oncologie : Via une FST d'oncologie <ul style="list-style-type: none"> □ Soins de support : EPO, transfusions, antidouleurs... □ Prescriptions de certaines immuno-thérapies/anti-tumoraux? En combinaison avec la RIV
Clinicien (oncologue médical, radiothérapeute, urologue, endocrinologue)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Médecin demandeur, ou correspondant 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gestion des traitements anti-tumoraux associés à la RIV. En coordination avec le médecin nucléaire : suivi et gestion des effets indésirables biologiques et cliniques de la RIV ainsi que des complications liées au cancer.
Radiopharmaciens	<ul style="list-style-type: none"> ■ Gestion, approvisionnement, réception, préparation, contrôle qualité et dispensation des médicaments radiopharmaceutiques utilisés dans les examens diagnostiques et la thérapie ■ Actions de pharmacie clinique et d'information aux patients et aux professionnels de santé sur les produits de santé et évaluation de leur bon usage 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Essor de la radiopharmacie clinique : Accompagnement en amont et aval du traitement en lien avec prise en charge médicamenteuse associée. ■ Augmentation de l'activité de préparation de médicaments radiopharmaceutiques en établissement à des fins diagnostiques et/ou thérapeutiques ■ Renforcer le DES de pharmacie hospitalière option radiopharmacie qui comporte un module dédié à la RIV (création en 2024) ■ Favoriser et valoriser la préparation "home made" de médicaments radiopharmaceutiques notamment dans le cadre de la recherche, mais aussi en cas de pénurie de médicaments commercialisés ou d'indications non couvertes par des spécialités commercialisées (AAC, AAP, préparation hospitalière spéciale) ce qui implique le respect des exigences de sécurité et qualité et d'identifier le modèle économique associé.



Profession	Rôle actuel	Évolution de compétences envisageables (RIV)
Radiopharmaciens		<ul style="list-style-type: none"> ■ Dans les centres de recherche réalisant des premières injections à l'humain, les compétences des radiopharmaciens dans la fabrication (synthèse) des MRP, parfois complexe, pourraient se trouver mises en défaut. Cela pourra impliquer de seconder les radiopharmaciens par des radiochimistes ou de renforcer la formation sur les aspects synthétiques de fabrication (synthèse organique) ■ Augmentation de l'activité de recherche translationnelle et clinique. Enjeu en terme de préparation de médicaments de recherche impliquant la personne humaine, mais aussi de gestion, valorisation des essais cliniques
Manipulateurs en électro-radiologie médicale (MERM)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Réception, préparation et administration des MRP. ■ Réalisation des contrôles qualité en radiopharmacie et physique médicale sous la responsabilité des délégués respectifs. ■ Réalisation des explorations scintigraphiques de diagnostics et de vérification thérapeutique (scintigraphie de contrôle). 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Développement des postes de MERM de coordination. ■ Réfléchir à la création d'un DU RIV. ■ Intégration de la RIV dans la formation souhaitée de manipulateur en pratiques avancées (MPA) en radio-oncologie. ■ Mise en place de protocoles locaux de coopération (ex : administration intra-artérielle des microsphères).
Infirmières de pratique avancée (IPA)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Demande des examens d'imagerie ■ Prescription d'examens biologiques ■ Assurer le suivi clinique des patients en oncologie (comprenant les soins de support / soins palliatifs et les gestion des effets indésirables des traitements). 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rôle prépondérant dans la prévention des éventuels effets secondaires et le suivi post RIV. ■ Présence indispensable pour les patients présentant un profil particulier ou complexe (social, psychologique, patient fragile comme les personnes âgées, difficulté de déplacement...)
Infirmières de coordination en cancérologie (IDEC)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Actuellement cette fonction et ce rôle sont non reconnus en RIV ■ Absence de formation spécifique. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Leur implication dans un service de RIV pourrait assurer la coordination avec les services d'oncologie médicale et de radiothérapie

Profession	Rôle actuel	Évolution de compétences envisageables (RIV)
Physiciens médicaux	<ul style="list-style-type: none"> ■ Validation de l'activité prescrite par le médecin nucléaire ■ Contrôle qualité des activimètres et des machines ■ Réalisation de la dosimétrie le cas échéant ■ Implication dans les essais cliniques : étalonnage des machines, contrôle qualité, création des protocoles d'acquisition et de reconstruction 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vers un essor de la dosimétrie clinique qui nécessite d'adapter la formation des physiciens ■ Renforcer les formations des physiciens médicaux impliqués dans les essais de recherche clinique face à une demande croissante de la part des industriels ■ Renforcer les stages pratiques en donnant plus de temps à la partie RIV ■ Sensibiliser les physiciens au rôle qu'ils peuvent jouer dans l'éducation des patients à la radioprotection ■ Universitarisation du diplôme de qualification en physique radiologique et médicale (DQPRM) Bac+7
Préparateurs en pharmacie hospitalière	<ul style="list-style-type: none"> ■ Réception, préparation et délivrance des MRP ■ Réalisation des contrôles qualité en radiopharmacie et physique médicale sous la responsabilité des délégués respectifs 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vers une augmentation des préparateurs en pharmacie hospitalière formés à la RIV ■ La préparation d'un MRP peut s'avérer parfois beaucoup plus complexe que l'utilisation de kits. Cela peut nécessiter des compétences en chimie organique et analytique
Conseiller en radioprotection (PCR)	<ul style="list-style-type: none"> ■ Assurer la sécurité des travailleurs exposés aux RI à leur poste de travail ■ Contrôler l'exposition aux RI sur le site et sa périphérie ■ Réaliser des études de poste et de zonage radiologique ■ Faire réaliser les contrôles réglementaires obligatoires 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Implication dans la gestion des déchets en volume croissant ■ Implication dans les consignes de radioprotection pour l'entourage et l'environnement des patients, mais aussi pour les travailleurs, en tenant compte notamment de nouveaux radioisotopes comme les Alpha émetteurs

Le tableau ci-dessus permet d'apprécier les rôles des différents acteurs impliqués dans la RIV, mais également les évolutions de compétences envisageables pour chacune d'entre elles. Ces évolutions devront nécessairement être accompagnées d'une modification des modules de formation pour chaque profession (Cf partie II du rapport).

Forte modification des organisations et évolutions des compétences pour répondre à l'émergence de la RIV

1. Enjeux de parcours de soins

Essor de la coordination

Les services impliqués dans la RIV regroupent donc un ensemble de professions médicales et paramédicales. L'émergence de la RIV implique toutefois de renforcer cette approche pluridisciplinaire et la coordination en établissement pour gérer les aspects sécurité, logistiques liés à l'utilisation de ces traitements. Cette approche de coordination est encore plus importante que pour d'autres types de produits compte tenu des spécificités liées à ces traitements radioactifs qui nécessitent de :

- gérer les aspects sécurité et exigences radiopharmaceutiques et de radioactivité liés à l'administration du médicament radiopharmaceutique
- d'administrer la RIV dans un environnement radioprotégé au sein du service de médecine nucléaire, en chambre comme en box d'hospitalisation de jour et doté d'équipements adaptés au recueil des urines des patients.
- une gestion des commandes de MRP particulière en raison de l'impossibilité à stocker ce type de médicaments au sein de l'établissement et chez le fournisseur (le médicament a une demi vie de quelques heures ou de quelques jours qui impose des délais de commande/ d'annulation et une administration rapide une fois le produit arrivé dans l'établissement)
- tenir compte du coût conséquent du produit (> 15 k€ par dose) avec une obligation d'administration pour bénéficier du remboursement par la sécurité sociale.

Or, bien que chronophages et cruciales pour assurer la sécurité des patients et le bon fonctionnement des services, ces activités de coordination ne font aujourd'hui l'objet d'aucun protocole parfaitement établi : chaque service s'adapte à sa manière en fonction de l'activité et des ETP disponibles.

Les différentes professions médicales et/ou paramédicales impliquées dans le parcours de soins de la RIV sont susceptibles de réaliser ces activités de coordination :

- médecins nucléaires
- radiopharmaciens
- manipulateurs en électroradiologie médicale (MERM)
- physiciens médicaux
- infirmiers en Pratique Avancée (IPA)
- préparateurs en pharmacie hospitalière
- assistant.e.s médical.e.s.

L'essor programmé de la RIV implique toutefois de structurer des parcours organisationnels clairs au sein des services, mais également d'avoir une bonne visibilité sur l'ensemble des tâches qui doivent être réalisées de manière coordonnée, parmi lesquelles :

- gestion et approvisionnement des médicaments radiopharmaceutiques en tenant compte des contraintes de production et de la décroissance radioactive
- gestion de la planification des lits ou séjours, et des commandes en lien direct avec cette planification
- réception du produit dans l'établissement



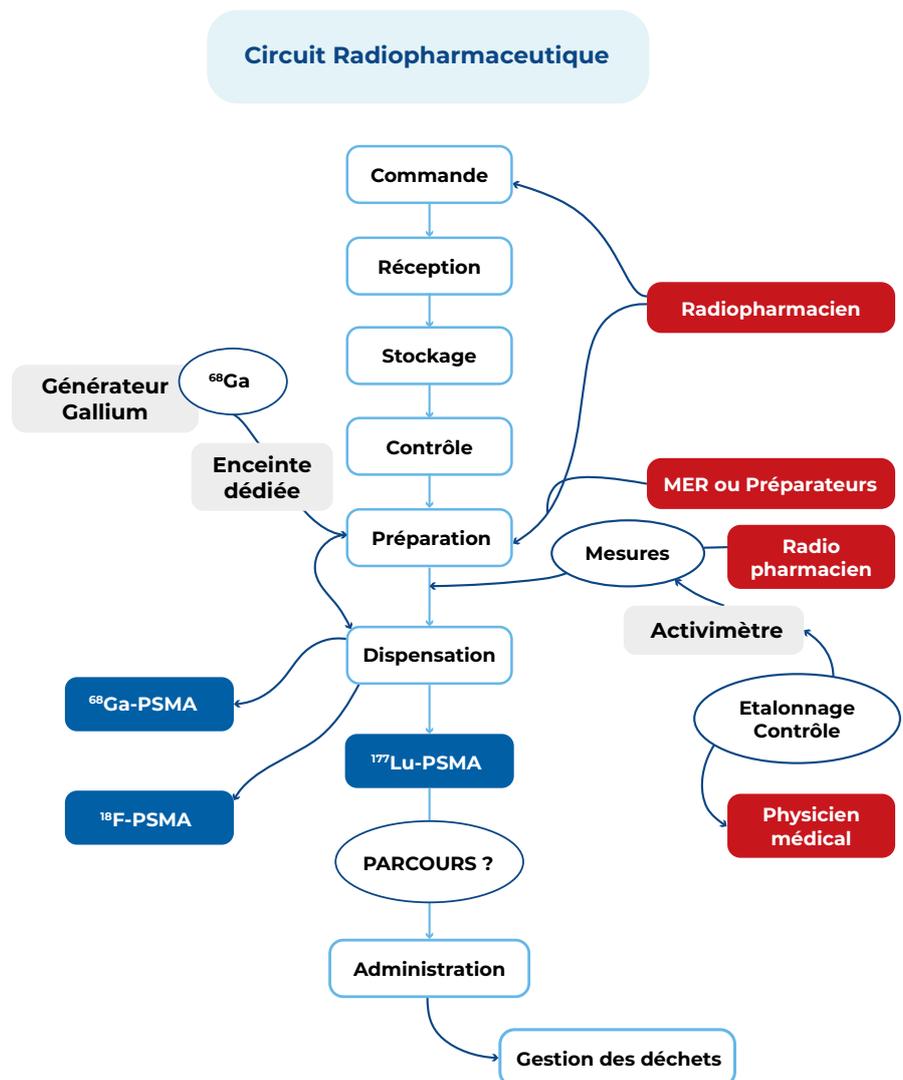
Forte modification des organisations et évolutions des compétences pour répondre à l'émergence de la RIV

1. Enjeux de parcours de soins

- organisation du suivi clinico biologique et en imagerie des patients afin de définir son aptitude à recevoir ou non un traitement (Validation de l'éligibilité au traitement et à sa poursuite)
- validation des différents professionnels impliqués obligatoire pour maintenir un circuit patient sécurisé : prescription, validation pharmaceutique, validation dosimétrique, dispensation nominative, contrôle à l'administration
- recueil des urines/conseils pratiques radioprotection : la gestion des déchets radioactifs (objets ou liquides biologiques émis contaminés) est une problématique cruciale
- réalisation des démarches et suivi associé sur les plateformes dédiées dans le cadre des AAC, AAP, etc.

La majorité des tâches décrites qui incomberaient au coordinateur de RIV au sein des services ne bénéficie d'une valorisation pour les établissements. Valoriser ce poste de coordination nécessaire au bon déroulement d'une administration d'un traitement de RIV permettrait aux établissements de mieux organiser leurs services et adapter le recrutement du personnel pour répondre à ces besoins.

Schéma représentatif du parcours complexe théranostique en établissement d'un traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA



Forte modification des organisations et évolutions des compétences pour répondre à l'émergence de la RIV

1. Enjeux de parcours de soins

Ce schéma est celui du parcours complexe théranostique d'un traitement par ^{177}Lu -PSMA d'un patient présentant un cancer de prostate métastatique. Il permet par ailleurs de mettre en exergue la nécessaire gestion des déchets radioactifs parmi lesquels les éléments biologiques contaminés. L'élimination urinaire des radiopharmaceutiques fait des urines une potentielle source de contamination pour les personnes, le personnel et l'environnement. Selon les radiopharmaceutiques, il peut ainsi être obligatoire de collecter les urines dans des cuves plombées permettant le stockage le temps de la décroissance de la radioactivité et que ces urines puissent être vidangées dans le circuit des eaux usées.

À titre d'exemple, pour un traitement par ^{177}Lu -PSMA, il est désormais recommandé de garder le patient pour recueillir ses urines pendant les 6 premières heures après l'administration du radiopharmaceutique. Cette durée est compatible avec un traitement ambulatoire d'une journée. Cependant ce n'est pas le cas pour l'ensemble des traitements par RIV et la nécessité de collecter les urines peut limiter les capacités de traitement.

Déploiement de systèmes d'informations associés

L'émergence de la RIV doit également permettre d'amorcer des réflexions sur le recours à des systèmes d'information et outils informatiques à même d'améliorer la coordination et le suivi de ces activités de théranostique.

L'ensemble des activités mentionnées ci-dessus doit en effet pouvoir s'accompagner d'outils performants et interopérables avec les systèmes d'informations de l'hôpital pour faciliter le partage d'informations et assurer la bonne administration de ces traitements au sein de l'établissement.



Forte modification des organisations et évolutions des compétences pour répondre à l'émergence de la RIV

1. Enjeux de parcours de soins

RECOMMANDATIONS

4. Bien définir les professions à même de réaliser les activités de coordination au sein des services de médecine nucléaire et radiopharmacie (physiciens médicaux, manipulateurs électroradiologie médicale, en pratique avancée le cas échéant, médecins nucléaires, radiopharmaciens, préparateurs en pharmacie hospitalière, PCR, assistant.e.s médical.e.s) et adapter leurs modules de formation en conséquence.
 - Valoriser les activités de coordination nécessaires à l'administration des traitements de RIV, mais aussi des médicaments diagnostiques associés en créant un poste de coordination de la RIV au sein des services administrant la RIV.
 - Déployer de systèmes d'informations interopérables à même de permettre une coordination efficiente des tâches à réaliser au sein des services de RIV et entre les services prenant en charge de façon conjointe le patient (oncologie médicale, radiothérapie, soins de support, ...).

Forte modification des organisations et évolutions des compétences pour répondre à l'émergence de la RIV

1. Enjeux de parcours de soins

RECOMMANDATIONS

Expérimenter de nouvelles approches de valorisation/financement des activités de radiothérapie interne vectorisée (RIV)

Besoins

L'émergence de la RIV modifie considérablement l'organisation des services de médecine nucléaire et de radiopharmacie, nécessitant à la fois un besoin accru de coordination et une transformation des activités de soins.

Ces réorganisations sont encore nouvelles pour les établissements qui rencontrent des difficultés à valoriser de manière efficiente les activités effectivement réalisées au sein des établissements pour la RIV.

Face à ce constat, les différents acteurs du groupe d'expertise médecine nucléaire de France Biotech ont pu échanger sur les options envisageables pour proposer à terme une juste valorisation des activités de médecine nucléaire impliquant la RIV.

Est ainsi préconisée la mise en place de financements expérimentaux sous forme de valorisation qui permettraient :

- de prendre en charge des activités actuellement pas (ou peu) valorisées en établissement de soins
- mieux valoriser certaines activités chronophages ou essentielles pour garantir sécurité et efficacité auprès des patients
- mieux valoriser les activités de théranostique : certaines activités de diagnostic, jugées plus rémunératrices, sont actuellement privilégiées par rapport aux activités thérapeutiques via la RIV. Une juste valorisation conjuguant imagerie d'éligibilité et thérapie pourrait permettre une prise en charge efficiente des patients.
- réinterroger les disparités de valorisation constatées entre établissements publics et privés
- donner davantage de visibilité aux établissements sur la pérennité des financements alloués à la RIV et encourager les établissements (publics + privés) à transitionner vers la RIV
- standardiser les pratiques de codage liées à la RIV et ainsi éviter les cotations d'actes non pertinentes actuellement utilisées par certains établissements, faute d'alternative
- favoriser le développement de la médecine nucléaire en ambulatoire pour absorber la demande croissante des patients à traiter
- mieux dimensionner les besoins en ressources humaines au sein des services
- tendre vers la structuration de procédures normalisées dans les établissements
- bien identifier le niveau d'expertise de chaque centre RIV et donc le niveau de complexité de sa pratique du fait de son implication dans une prise en charge uniquement en routine clinique ou pouvant aller jusqu'aux essais de phase précoce des études cliniques en RIV
- veiller à identifier les actes liés à la RIV dans les essais cliniques
- accélérer les AMM des MRP thérapeutiques
- favoriser le remboursement des radiopharmaceutiques diagnostiques et thérapeutiques.

Cette approche expérimentale doit permettre d'identifier le modèle de financement le plus efficient pour renforcer le nombre de services de médecine nucléaire capables de faire de la RIV sur le territoire.

RECOMMANDATIONS

Expérimenter de nouvelles approches de valorisation/financement des activités de radiothérapie interne vectorisée (RIV)

Modalités pratiques de l'expérimentation envisagée

- Expérimentation menée à l'échelon national avec plusieurs centres impliqués.
- Plusieurs typologies d'établissements éligibles pour affiner au besoin les modalités de financement en fonction :
 - établissements publics (CHU, CH)
 - ESPIC, CLCC
 - établissements privés
 - cabinets libéraux.
- Proposition d'une nouvelle modalité de valorisation des prises en charge thérapeutiques et radiopharmaceutiques.
- Le montant de la valorisation et les activités intégrées en son sein pourront être réajustés à l'issue de l'expérimentation.
- Inclusion de crédits d'amorçage pour permettre aux établissements pilotes d'absorber les investissements liés à la réorganisation de leurs services de médecine nucléaire.
- Véhicule préconisé :
Dépôt d'un dossier d'expérimentation Article 51 porté par un consortium représentatif des différentes parties prenantes de la filière médecine nucléaire parmi lesquelles :
 - CNP professionnels
 - représentants d'industriels
 - établissements de santé pilotes
 - directions des CHU.

RECOMMANDATIONS

Expérimenter de nouvelles approches de valorisation/financement des activités de radiothérapie interne vectorisée (RIV)

Identifier les différentes composantes des forfaits

- L'approche de forfaits peut donc permettre d'identifier le modèle de financement le plus efficient pour valoriser justement les activités de RIV.
- Il est nécessaire d'identifier au préalable les activités qui ont vocation à intégrer ce forfait et celles pour lesquelles une cotation à l'acte doit être privilégiée.
- Les forfaits proposés correspondent au modèle financier interne des établissements avec une séparation des services et des activités selon leurs implications dans le circuit RIV et notamment en cas de recherche clinique.
- Le montant de chaque forfait sera dépendant des activités finalement intégrées.

Le tableau ci-dessous répertorie les différentes activités susceptibles d'intégrer le forfait RIV, activités qui pour la plupart ne sont pas valorisées à l'heure actuelle.

Imagerie Pré-RIV	Faciliter l'accès aux examens diagnostiques préalables à la thérapie en permettant la prise en charge de médicaments diagnostiques + actes pharmaceutiques. Si médicament innovant ou RIPH, valorisation des actes pharmaceutiques d'élaboration et rédaction du Dossier du Médicament Expérimental (DME) soumis à l'ANSM.
Consultation Pré-RIV	<ul style="list-style-type: none">■ Actes radiopharmaceutiques dont radiopharmacie clinique■ Consultation par le médecin nucléaire.■ Bilan pré-administration .
Administration de la RIV	Évaluation pré-thérapeutique Imageries à visées de contrôle et/ou dosimétrique.
InterCure	Consultation par le médecin nucléaire seul et/ou l'oncologue médical selon l'organisation propre à chaque service.

RECOMMANDATIONS

Expérimenter de nouvelles approches de valorisation/financement des activités de radiothérapie interne vectorisée (RIV)

Exemple - cotations d'actes non pertinentes actuellement utilisées par certains établissements, faute d'alternative

- À ce jour, il n'existe pas de protocole parfaitement établi pour coder certains actes de RIV. Sont ainsi constatées des grandes disparités dans les façons de coder ces activités d'un établissement à l'autre en fonction des DIM.
- Plusieurs règles de codage existantes n'invitent pas à l'efficience des soins :
 - faire revenir le patient le lendemain pour pouvoir coder 2 actes distincts.
 - intervention multidisciplinaire en intercure pour justifier d'un GHM
 - codage TEP avec médicaments radiopharmaceutiques innovants pour justifier d'un GHM
 - Les produits radiopharmaceutiques étant considérés comme des produits de réserve hospitalière, ils sont éligibles à une cotation en HDJ. Cette cotation n'est pas spécifique et donc pas forcément adaptée aux activités de RIV
 - médecine nucléaire pas systématiquement identifiée comme un service clinique dans certains établissements : pas forcément de valorisation dédiée
 - activités en chambre radioprotégée rattachée au service endocrinologie > médecine nucléaire.
- La forfaitisation de certaines activités peut être un moyen de mettre fin à des pratiques de codage peu efficaces pour prendre en compte l'exhaustivité de l'activité réalisée.

2. Ressources humaines et formation



Besoin d'augmenter les capacités de formation des différentes professions concernées par la RIV

2. Ressources humaines et Formation

Nous avons pu constater que l'organisation des services de médecine nucléaire est amenée à être modifiée considérablement avec l'émergence de la RIV et ce d'autant plus à mesure que la demande de traitement en la matière ira croissante dans le temps.

Est en effet attendue une augmentation significative des besoins en médecine nucléaire que ce soit en termes d'activité de diagnostic (nombre d'examens de TEP-TDM) et d'activités de théranostique avec le développement de la RIV.

Cela se manifeste aujourd'hui par la hausse du nombre de protocoles de recherche sur des médicaments radiopharmaceutiques impliqués en recherche préclinique et clinique, ou encore par les perspectives d'élargissement des indications thérapeutiques de ce type de solutions.

Cette demande croissante à venir implique nécessairement d'être accompagnée par une hausse conséquente du nombre de professionnels médicaux et paramédicaux formés et actifs.

Malgré un nombre de professionnels formés en légère augmentation depuis plusieurs années, il apparaît que ce nombre reste insuffisant pour absorber l'augmentation attendue. Un constat partagé par l'ensemble des professions concernées et qui se matérialise déjà sur le terrain avec des difficultés de recrutement perceptibles dans plusieurs centres français.

Cf enquête SFMN 2024 où les centres interrogés (79) sont nombreux à rencontrer des difficultés de recrutements importantes :

- 46 % d'entre eux rencontrent des difficultés pour recruter des manipulateurs radios
- 46 % pour recruter des physiciens médicaux
- 42 % pour recruter des radiopharmaciens
- 39 % pour les médecins nucléaires

Le tableau ci-dessous récapitule les dynamiques de formation actuelles pour chaque profession et les attentes envisagées (chiffrées) pour répondre à la demande dans les prochaines années.

Tableau récapitulatif des dynamiques de formation par professions et les besoins à moyen terme

Profession	Constat actuel (chiffres clés de la profession)	Besoins en matière de formation à horizon 2030
Médecins nucléaires	<ul style="list-style-type: none"> ■ 4 à 6 ans pour former un médecin nucléaire mais même enjeu pour les professions médicales ■ 9000 postes internes en tout par an pour seulement 35 médecins nucléaires ■ 761 médecins exerçant la médecine nucléaire en 2019 dont : <ul style="list-style-type: none"> □ 164 d'hospitalo-universitaires qui ont des missions « hors soins » (enseignement et recherche) pour la moitié de leur temps □ 62 PU-PH □ 56 MCU-PH (source CNG) □ 46 non titulaires (Chefs de Clinique et Assistants Hospitalo-Universitaires (source : arrêté DGRH A2-3 2020/637) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Besoin de former plus d'internes DES de médecine nucléaire ■ Envisager une augmentation progressive au fil des ans pour répondre à la demande croissante
Radiopharmaciens	<ul style="list-style-type: none"> ■ DES de pharmacie hospitalière, option radiopharmacie (DES qualifiant) : 5 ans de formation ■ 516 radiopharmaciens qualifiés dont 172 en exercice dans des unités de radiopharmacie et sont inscrits comme radiopharmaciens à l'Ordre ■ 35 internes sont diplômés chaque année. Mais la multiplication du nombre de lieux d'exercice et l'évolution des missions avec la réforme des autorisations d'activité de soins de médecine nucléaire rend nécessaire d'augmenter le nombre de professionnels formés dans les années à venir. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Augmenter progressivement le nombre de radiopharmaciens formés chaque année. ■ Augmenter le nombre de radiopharmaciens ayant un statut hospitalo-universitaire pour renforcer la filière universitaire. ■ Renforcer la formation de radiopharmacie clinique : la radiopharmacie clinique exige une meilleure compréhension des enjeux en oncologie et oblige à un complément de formation en chimiothérapie.

Profession	Constat actuel (chiffres clés de la profession)	Besoins en matière de formation à horizon 2030
Physiciens médicaux	<ul style="list-style-type: none"> ■ 900 physiciens en France en 2020 (766 physiciens médicaux sont en poste) ■ Les physiciens médicaux intervenant en médecine nucléaire sont souvent à temps partiel, entre plusieurs structures au sein de services de médecine nucléaire, de radiologie, etc. ■ L'activité à temps partiel complexifie beaucoup les dynamiques de recrutement par les établissements : <ul style="list-style-type: none"> □ manque d'attractivité □ imagerie davantage plébiscitée que la RIV <p>En effet, la RIV engendre une responsabilité accrue pour le physicien médical.</p> ■ Souvent 1 seul ETP physicien médical dédié à l'ensemble des activités du service de médecine nucléaire, ce qui engendre de grandes difficultés à assurer la permanence des soins (problèmes de remplacement, gestion des absences, etc). ■ Le nombre de places limitées en formation au Diplôme de Qualification en Physique Radiologique et Médicale (DQPRM), qui bénéficie principalement aux besoins de la radiothérapie externe, ne permet pas de pourvoir à la demande croissante des services de médecine nucléaire. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Volonté des physiciens médicaux de passer à 60 physiciens formés par an (contre 45 aujourd'hui) - numérisation ■ Volonté de structurer une filière hospitalo-universitaire dans les études de physiciens médicaux.

Profession	Constat actuel (chiffres clés de la profession)	Besoins en matière de formation à horizon 2030
Manipulateurs en électroradiologie médicale (MERM)	<ul style="list-style-type: none"> ■ La durée des études des MERM est de 3 ans (DE ou DTS IMRT) ■ Grosses difficultés démographiques mais ouverture de 10 nouvelles écoles en septembre 2024 et 6 prévues en septembre 2025 pour répondre à la demande. ■ La médecine nucléaire n'est pas l'activité principale des manipulateurs radio. Sur 30 000 manipulateurs radios sur le territoire, seulement 10 % d'entre eux se destinent à des activités de médecine nucléaire. ■ Problème d'attractivité de la filière soins et absence de perspectives d'évolution. Les formations complémentaires sont à ce stade limitées, et les perspectives d'évolution de carrière limitées dans le cadre du soin. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Corréler les effectifs étudiants : <ul style="list-style-type: none"> □ avec les besoins territoriaux liés aux autorisations des équipements. □ avec les nouveaux besoins de prises en charge liés à la RIV. ■ Établir une feuille de route pour la réingénierie de la formation "socle" du MERM en y intégrant les évolutions en RIV : renforcement des UR 4.10 et 4.15 en lien avec la RIV. ■ Universitarisation de la formation socle. ■ Rendre visible les CNU auxquels peuvent postuler les MERM universitaires. ■ Développer de nouveaux champs de compétences au sein de la filière soins et le financement associé : <ul style="list-style-type: none"> □ Manipulateur en Pratiques Avancées (MPA) en radio-oncologie de niveau master 2 □ Diplôme universitaire (DU) RIV pour les paramédicaux dans le cadre de la formation continue. □ Promouvoir les protocoles de coopération en lien avec la RIV.
IPA	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2 années de formation universitaire après obtention du DE infirmier → DE IPA. 1 année de formation commune à l'ensemble des IPA, 1 année spécifique. 3100 IPA en France (700 nouveaux chaque année), environ 10 % IPA onco (environ 300-350). Pas de chiffres sur IPA et suivi de patients traités en médecine nucléaire. Rôle principal : assurer le suivi clinique des patients, en lien étroit avec le médecin référent et l'ensemble de l'équipe de soins ■ Plusieurs mentions de spécialisation avec notamment la mention oncologie où la présence de la RIV pourrait être renforcée dans les années à venir. ■ Distinguer les infirmières de coordination des IPA 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Rôle complémentaire de suivi clinique renforcé des patients complexes (difficultés psychologiques, multimorbidité, personnes âgées, etc.) ■ Rôle de prévention dans le suivi des patients, notamment en post-radiothérapie. ■ Proposer des référentiels de formation plus spécialisés RIV dans les modules de formation de la mention oncologie des IPA dans le but d'homogénéiser la formation. ■ Nécessiter d'acculturer les radiothérapeutes sur le rôle des IPA.

Profession	Constat actuel (chiffres clés de la profession)	Besoins en matière de formation à horizon 2030
Préparateurs en pharmacie hospitalière	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tous formés à la radiopharmacie pendant cette année de formation (UE spécifique) ■ Plus de 4000 PPH formés depuis 2000 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Renforcer leur formation sur la RIV

RECOMMANDATIONS

5. Proposer une évolution progressive des capacités de formation pour les différentes professions concernées par l'émergence de la RIV
 - médecins nucléaires
 - radiopharmaciens
 - physiciens médicaux
 - manipulateurs d'électroradiologie Médicale
 - préparateurs en pharmacie hospitalière
 - coordinateurs RIV
 - assistant.e.s médical.e.s
 - PCR.

Faire évoluer les modules de formation en conséquence

2. Ressources humaines et Formation

L'implémentation de la RIV comme nouvel arsenal thérapeutique modifie les organisations et les pratiques des professionnels de santé concernés.

Ces changements se matérialisent déjà avec des perspectives d'évolutions de compétences (détaillées dans la partie 1) parmi lesquelles

- essor de la coordination
- consultation pour les médecins nucléaires
- actes radiopharmaceutiques pour les radiopharmaciens.

Ces évolutions de compétence doivent nécessairement être accompagnées par une adaptation des modules de formation initiale et continue, de sorte à mieux intégrer les pratiques liées à la RIV.

La première problématique rencontrée est celle du faible nombre de centres actuellement habilités à effectuer des activités de RIV.

L'offre de soins en la matière n'évolue pas assez rapidement, limitant à date le nombre de postes de formation disponibles dans les établissements (postes d'internes, stages, etc.) pour garantir la formation des professionnels de santé.

Malgré ce faible nombre de places disponibles, les organismes de formation adaptent progressivement leurs modules de formation initiale et continue pour acculturer les futurs professionnels aux enjeux de la RIV d'un point de vue théorique et clinique.

Autant d'éléments qui seront importants pour développer l'attractivité de ces métiers et ainsi absorber la demande de traitements dans les années à venir.

Le cas particulier de la formation spécialisée transversale en oncologie (FST)

Plusieurs perspectives encourageantes d'évolution des modules de formation sont donc perceptibles à date.

Certaines pourraient toutefois être accélérées, notamment pour la profession des médecins nucléaires.

En effet, les médecins nucléaires voient leurs pratiques évoluer considérablement avec l'émergence de la RIV avec notamment la nécessité de renforcer leur expertise en matière d'oncologie pour garantir la sécurité des patients et répondre aux enjeux de santé publique.

Ces compétences renforcées en oncologie doivent permettre de mieux appréhender les effets secondaires liés aux médicaments, ou réinterroger la pertinence d'administration d'un traitement par radionucléides dans certaines situations cliniques.

Cela s'avère particulièrement utile pour réduire les risques iatrogènes, quand un traitement par radionucléide est combiné à d'autres traitements médicamenteux.

Ces connaissances transverses en matière d'oncologie ne sont pas complètement dispensées dans le tronc commun de formation des médecins nucléaires.

En attendant que les modules de formation évoluent et intègrent ces notions, certains médecins nucléaires souhaiteraient accéder à la formation spécialisée transversale en oncologie.

Faire évoluer les modules de formation en conséquence

2. Ressources humaines et Formation

Ce module de formation offre la possibilité d'effectuer une année de formation complémentaire (en formation initiale ou formation continue).

Le processus d'admission se déroule comme suit :

- les candidats intéressés font la demande auprès du responsable local de la FST
- le nombre de postes FST est limité et fixé par arrêté ministériel au niveau local : certaines villes sont plus ou moins dotées. Il y a des classements prioritaires selon les spécialités médicales
- après consultation de la candidature et analyse du nombre de places disponibles, le coordonnateur local accepte ou non la demande.

Bien qu'étant éligibles à ces formations, les médecins nucléaires peinent pourtant à en bénéficier, alors que par le passé, certains médecins nucléaires ont pu valider le DESC de cancérologie. Plusieurs internes de médecine nucléaire ayant souhaité s'inscrire à la FST de cancérologie ont été refusés en évoquant que :

La FST est réservée aux spécialistes d'organe pour leurs primo-prescriptions de chimiothérapie.

Il n'est pas possible d'accepter des disciplines transversales.

Malgré l'intérêt marqué des médecins nucléaires, ils sont de moins en moins nombreux à candidater à la FST d'oncologie.

En attendant que les modules de formation des médecins nucléaires s'adaptent à l'émergence de la RIV, il paraît important que certains médecins nucléaires puissent bénéficier de la FST d'oncologie.

RECOMMANDATIONS

6. Faire évoluer la formation des médecins nucléaires en intégrant davantage des notions d'oncologie générale et pratiques de la RIV.
 - Renforcer la complémentarité entre médecins nucléaires et oncologues.
 - Autoriser que certains médecins nucléaires puissent bénéficier de la FST oncologie pour compléter leur formation.
 - Encourager la formation des médecins nucléaires à et par la recherche en RIV.

Faire évoluer les modules de formation en conséquence

2. Ressources humaines et Formation

Faire évoluer la formation des radiopharmaciens

L'évolution des modules de formation est également nécessaire pour la profession des radiopharmaciens, amenés à prendre un rôle important dans la prise en charge par RIV.

Chaque étape de la prise en charge par RIV, tant pour le diagnostic que pour le traitement, implique une large gamme de missions en radiopharmacie. Cela inclut la gestion et l'approvisionnement, la préparation et le contrôle des médicaments radiopharmaceutiques, ainsi que leur dispensation et l'éducation au bon usage. Le radiopharmacien joue un rôle central dans la sécurisation du circuit du médicament, garantissant le respect des normes de la Haute Autorité de Santé (HAS) et veillant à la qualité des infrastructures et des équipements.

Ces évolutions nécessitent une meilleure compréhension des enjeux en oncologie, afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients. Il y a donc un enjeu à intégrer davantage des notions de radiopharmacie clinique et de pharmacie en oncologie médicale dans le programme de la formation qualifiante. Cela suppose de renforcer la complémentarité entre pharmaciens cliniciens, radiopharmaciens et oncologues.

Les radiopharmaciens sont également amenés à participer activement à des travaux de recherche fondamentale, qu'elle soit préclinique et clinique, contribuant ainsi au développement des médicaments radiopharmaceutiques de demain.

RECOMMANDATIONS

7. Faire évoluer les modules de formation des radiopharmaciens en intégrant davantage des notions de radiopharmacie clinique et de pharmacie en oncologie médicale dans le programme de la formation qualifiante.
 - Renforcer la complémentarité entre radiopharmaciens cliniciens et autres professions impliquées dans le parcours de soins de la RIV.

Faire évoluer les modules de formation en conséquence

2. Ressources humaines et Formation

Autres professions concernées par des besoins de formation pour favoriser le déploiement de la RIV

Outre les professionnels de santé, le développement de la RIV s'appuie sur de nombreuses compétences spécifiques : pilote d'accélérateurs, ingénieurs, physiciens nucléaires, personnes compétentes en radioprotection, radiochimistes.

Les formations en physique existent notamment au sein de pôles régionaux (Paris, Grenoble, Caen, Nantes, ...) mais les candidats formés sont majoritairement recrutés par le secteur du nucléaire civil qui est en forte expansion ces dernières années compte tenu des problématiques de réchauffement climatique et de la relance du nucléaire par le gouvernement français qui en a fait une de ses priorités (conseil de politique nucléaire du 2 février 2023).

Au niveau de la radiochimie, la situation est moins favorable avec 2 pôles principaux : l'Université de Montpellier associée à l'ENSCM, et les grands acteurs académiques de la région parisienne (Université Paris-Saclay, Chimie ParisTech, ...), tous deux en partenariat avec l'Institut national des sciences et techniques nucléaires (INSTN).

Ces deux formations permettent de former annuellement une cinquantaine d'étudiant-es. Cet effectif est faible et les besoins du nucléaire civil, actuellement concentrés sur la physique, risquent de tarir cette source de formation. Il est indispensable de construire une feuille de route commune avec la filière du nucléaire civil et de coordonner les actions de formations pour permettre au pays de relever ces deux défis d'importance pour la vie des Français.

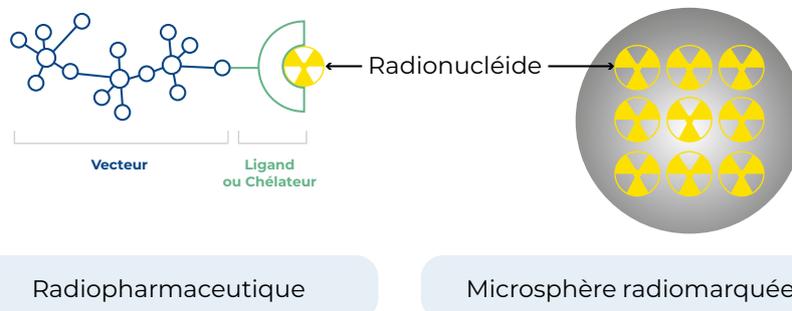
RECOMMANDATIONS

8. Coordonner les actions de formations avec la filière du nucléaire civil (ingénieurs, radiochimistes, physiciens nucléaires) pour favoriser le déploiement de la RIV.

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

L'émergence de la RIV passe donc par une réorganisation des parcours de soins et une évolution des modalités de formation des professions concernées. Elle implique également la structuration d'une filière industrielle complexe, à laquelle participe une multitude d'acteurs pour assurer la production et l'acheminement des produits radiopharmaceutiques finis à destination des établissements de santé.



Le radionucléide a donc un rôle central dans l'efficacité du médicament. Il est important de noter que de nombreux radionucléides sont potentiellement disponibles et susceptibles d'avoir un intérêt clinique et/ou diagnostique majeur en médecine nucléaire.

D'après un rapport d'expertise sur les perspectives d'utilisation clinique des nouveaux radionucléides de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), environ 4 000 radionucléides, naturels ou artificiels, sont connus. Cependant, seul un petit nombre d'entre eux possède des caractéristiques physiques appropriées à un usage en médecine nucléaire. La période et les émissions sont les deux principales caractéristiques physiques pertinentes. La période radioactive (ou demi-vie) est le temps nécessaire pour que la moitié des atomes se désintègrent naturellement. Pour un usage en médecine, elle ne doit être ni trop courte (pour permettre le transport entre le lieu de production et le lieu d'administration), ni trop longue (pour ne pas prolonger l'émission de radiations ionisantes à la suite de l'usage clinique qui pourrait s'avérer préjudiciable au patient et à son entourage).

Chaque radionucléide utilisé en médecine nucléaire possède des propriétés physiques et chimiques différentes en fonction de l'objectif médical recherché.

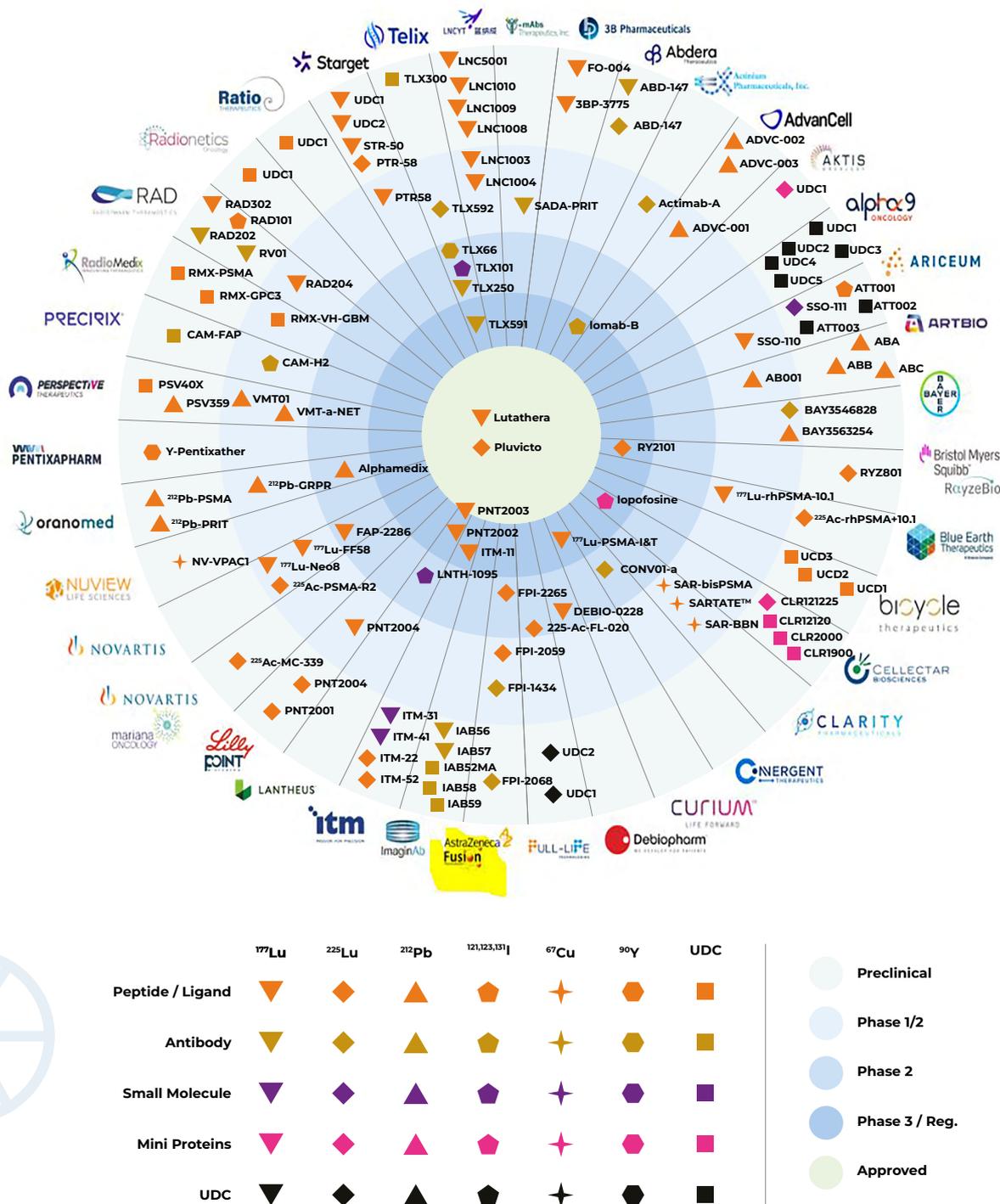
- Pour les applications diagnostiques, sont utilisés des émetteurs de photons (imagerie mono-photonique ou TEMP sur des caméras à scintillations, autrement appelées gamma caméras) ou de positons (tomographie par émission de positons ou TEP), de période radioactive courte (rarement au-delà de quelques jours) ;
- pour les applications thérapeutiques, des émetteurs d'électrons (β^-) et/ou de particules alpha, de plus faible parcours dans la matière, choisis avec une période radioactive plus longue, sont utilisés.

Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

Une multitude d'acteurs industriels commencent à se positionner sur l'utilisation de radionucléides à des fins médicales et ce du fait du fort potentiel lié à la technologie.

Les projets industriels sont cependant à des stades de maturité différents, allant de la phase de recherche préclinique, à la commercialisation de produits déjà effective dans plusieurs pays.

Panorama des radiopharmaceutiques existants et en développement (d'après Dimitrova T).



UDC: Undisclosed
Source: Oppenheimer & Co. Research

Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

Cette cartographie permet d'apprécier différents projets menés par des acteurs industriels visant à mettre à disposition des innovations thérapeutiques en RIV à destination des patients. Ces différents acteurs industriels ont choisi de développer des produits basés sur des radionucléides variés.

Le choix d'opter pour tel ou tel radionucléide nécessite d'analyser une multitude de paramètres pour permettre de réaliser des arbitrages stratégiques :

- besoin clinique
- usage souhaité : utilisation en diagnostic et/ou thérapeutique ?
- indication souhaitée : type d'organes ciblés, ligne de traitement, résistance de certains cancers vis-à-vis des radiations
- accessibilité de la matière première radionucléide disponible en quantité suffisamment abondante ?
- capacité de production à l'heure actuelle susceptible d'évoluer en fonction des besoins et de la demande
- choix du vecteur associé (un vecteur n'est pas forcément compatible avec tous les types de radionucléides)
- demi-vie du médicament qui détermine l'implantation industrielle nécessaire pour acheminer les traitements à l'hôpital ; on voit que sur ce point, l'approche sera différente en fonction du territoire : des territoires vastes comme l'Australie ou les Etats-Unis modifient complètement la logique d'implémentation des industriels
- réseau et infrastructures de transports disponibles
- réglementation du transport de radionucléides
- mesure et étalonnages des moyens médicaux (activimètres par exemples)
- peu d'appareils sont aujourd'hui calibrés pour mesurer la radioactivité des isotopes émergents.

Avant de détailler les enjeux inhérents à chaque point identifié ci-dessus, il est proposé un tableau permettant d'illustrer les réflexions à mener pour identifier les spécificités de quelques radioisotopes d'intérêt et les réflexions stratégiques qui en découlent :

- besoin clinique ? indication ?
- accessibilité à la matière première ?
- capacité de production disponible ?



**Tableau récapitulatif des spécificités de plusieurs radioisotopes
et réflexions stratégiques associées**

Nom du radioisotope	Utilisation thérapeutique et perspectives
<p>Lutétium 177</p>	<p>Stade de développement/indications cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Émetteur gamma et bêta permettant une utilisation “théranostique”. ■ Utilisé en radiopharmaceutique dans le cancer de la prostate/ tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques. ■ 1er traitement RIV ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) et une prise en charge par la Sécurité Sociale en France. ■ Depuis avril 2024, le produit est remboursé dans le droit commun, après avoir bénéficié pendant plusieurs mois d'une prise en charge au titre de l'accès précoce pour une indication dans le cancer de la prostate avancé. ■ Produit permettant une administration en ambulatoire assorti d'un recueil des urines pendant 6heures au-delà desquelles le patient, sous réserve de contrôle de la dosimétrie, peut sortir du service de médecine nucléaire. <p>Production - En Europe :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Chaîne de production opérationnelle sur le territoire UE (Adacap-Novartis) avec une production réalisée en Italie et en Espagne, avec un enjeu de localisation de la chaîne de valeur des isotopes en France. ■ La date de péremption des produits à base de Lu-177 post-production est de 5 jours ce qui permet de couvrir la livraison des centres en Europe. ■ Porteurs de plus de 20 projets industriels positionnés sur le Lu-177 et l'Actinium-225 avec un prisme fort de recrutement en Europe des patients inclus dans les essais. ■ Renforcement des capacités de production en adéquation avec les projections épidémiologiques des besoins patients. <p>Accessibilité de la matière première :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Enjeu autour de la matière 1ère (Yb-176 enrichie) afin de couvrir le risque de pénurie.
<p>Plomb 212</p>	<p>Stade de développement/indications cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Thérapie alpha. ■ Paire théranostique Pb-203 (émetteur gamma) / Pb-212 (émetteur alpha). ■ Demi-vie courte (11 h) facilitante pour une prise en charge ambulatoire des patients et la gestion des déchets et des effluents pour les établissements hospitaliers. ■ Essais cliniques en cours de réalisation par OranoMed et d'autres acteurs utilisant le Pb-212 (ArtBio en Norvège, Advancell, Perspective Therapeutics) parmi les plus avancés pour les émetteurs alpha. <p>Production :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Production en France/Europe. ■ Chaîne de valeur en cours de structuration sur le territoire. ■ Matière 1ère (Th-232) disponible sur le sol français (groupe Orano) mais également à l'étranger avec plusieurs acteurs internationaux existants (production par irradiation du Ra-226 par NRG aux Pays-Bas, Thor Medical utilisant des stocks nationaux norvégiens de Th-232). ■ Le Pb-212 est par ailleurs disponible dans plusieurs pays dont les USA, UK ... ■ Livraison possible sur site.

Nom du radioisotope	Utilisation thérapeutique et perspectives
Plomb 212	<p>Accessibilité de la matière première :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Matière première en capacité suffisante et outil de production à l'échelle industrielle en cours de construction (OranoMed), à voir sur le moyen terme en fonction de la vitesse de déploiement de la technologie et du nombre d'indications.
Actinium 225	<p>Stade de développement/indication clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Thérapie alpha ■ Obtenu à partir de Th-229 (descendant de U-233 fissile) ou Ra-226 (déchets miniers) ■ Au stade de recherche clinique (pas de traitement développé à date) mais très prometteur car couplage possible avec le PSMA-617. <p>Production :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Quelques industriels commencent à se positionner avec des projets attendus sous 3/4 ans: Terrapower, PanTera, Eckert & Ziegler, Novartis ■ Pas de production en France sauf dans le cas d'essais cliniques réalisés en France (Novartis). ■ Ac-225 n'est pas facile à produire notamment pour des aspects de radioprotection. Préférable d'avoir une action concertée au niveau européen en se basant sur la ½ vie et les besoins. ■ Livraison possible sur site. <p>Accessibilité de la matière première :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Besoin d'augmenter les capacités de production, l'accès au Ra-226 reste le facteur limitant à date au niveau mondial. ■ Parmi les radionucléides les + utilisés, avec un risque important de tension. ■ Une réflexion doit être menée afin de dynamiser la capacité à effectuer de l'assemblage pour ce radionucléide.
Astate 211	<p>Stade de développement/indication clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Émetteur alpha. ■ Stade de développement clinique, avec un essai clinique en préparation en France (ATONCO). ■ De plus en plus d'intérêt des industriels pour ce radionucléide. <p>Production :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Capacités physico-chimiques favorables avec une demi-vie courte permettant de raisonner à un échelon local (peut-être transporté à l'échelle de la France). ■ Bonne expertise en France, plusieurs brevets déposés. ■ Le cyclotron de Nantes produit assez pour une utilisation préclinique et les premiers tests cliniques mais pas suffisamment pour une production industrielle. <p>Accessibilité de la matière première :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Matière première en capacité suffisante (à partir de bismuth). ■ Si développement de la filière, intérêt pour la France à se doter de capacités de production supplémentaires.

Nom du radioisotope	Utilisation thérapeutique et perspectives
Fluor 18	<p>Stade de développement/indication clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Utilisation à des fins de diagnostic (TEP), en pratique courante sous forme de FDG pour la plupart des cancers et sous d'autres formes dans certains cancers (prostate, maladies neurodégénératives, cardiologie, neurologie). <p>Production :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Capacité de production déjà fonctionnelle avec un réseau de cyclotrons couvrant le territoire français. ■ On dénombre plus d'une vingtaine de sites de production en France métropolitaine. <p>Accessibilité de la matière première :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Si les besoins augmentent fortement, la base installée actuelle devra évoluer (remplacement des cyclotrons existants et installation de nouveaux dans les territoires peu dotés). ■ Le prix de l'eau enrichie en oxygène-18 (matière irradiée dans les cyclotrons) est en augmentation notable ces dernières années.
Gallium 68	<p>Stade de développement/indication clinique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Utilisation à des fins diagnostiques et éligibilité des patients dans le cadre du cancer de la prostate/tumeurs neuroendocrines gastro-entéro-pancréatiques. <p>Production :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Production de la trousse froide en Italie (AMM Novartis). ■ Marquage avec le Ga-68 dans les centres pour injection au patient. ■ Disponible sous forme de générateur (nb de doses par jour par générateur limité et coût du générateur élevé). <p>Accessibilité de la matière première :</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Matière première en capacité suffisante pour couvrir le besoin (2 fournisseurs de générateurs avec AMM en EU de Eckert & Ziegler et IRE). ■ Possibilité de produire le Ga-68 directement avec un accélérateur sur le modèle du F-18.

Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

Les aspects détaillés dans le tableau ci-dessus seront sans doute amenés à évoluer rapidement car les enjeux entre production et demande sont intimement liés.

En effet, l'augmentation de la demande de traitements incitera à renforcer les capacités de production (et inversement).

Il est donc important d'accompagner les développements de plusieurs radionucléides et de montrer la faisabilité du procédé : le marché et le développement de la production prendront alors le relais.

Le présent rapport s'attache à détailler les différents points à traiter pour mener à bien un projet de développement de radionucléides à des fins médicales ; et proposer le cas échéant plusieurs leviers d'actions pour faire de la France (et de l'Europe) un territoire attractif pour le développement de tels projets industriels.



Accessibilité à la matière première et production du radionucléide

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

Le développement d'un projet de traitement en médecine nucléaire est conditionné par deux problématiques d'approvisionnement :

- l'accès au vecteur ou trousse radiopharmaceutique (peptide, small molecule ou anticorps lié à un agent chélatant ou chélateur) – voir encadré ci-dessous
- l'accès à la matière première permettant de réaliser la production du radionucléide d'intérêt.

À cela s'ajoute également l'accessibilité aux capacités d'enrichissement des isotopes d'intérêt avant irradiation (ex. : Yb-176) et de fabrication des cibles.

Assurer l'approvisionnement à long terme en radio-isotopes médicaux est essentiel pour maintenir l'accès des patients français à des procédures médicales vitales et soutenir le développement de nouveaux traitements.

Cela nécessite des investissements importants dans toute la chaîne d'approvisionnement, en particulier pour sécuriser les matières premières et de nouvelles capacités de production.

Le développement et la fabrication de la cible ou Précurseur Radiopharmaceutique (PR)

Pour réaliser un radiopharmaceutique, il faut accrocher un radionucléide sur un vecteur à l'aide d'un agent chélatant (PR).

Le rôle du vecteur est de reconnaître la cellule malade ; il s'agit d'un petit peptide, d'un anticorps, ou d'une small molecule.

L'agent chélatant est une sorte de « cage » où sera « emprisonné » le radionucléide. Il s'agit d'une small molecule.

Le PR est donc un élément essentiel puisque c'est lui qui assure l'acheminement à bon port du radionucléide.

Le PR est développé puis fabriqué commercialement :

- en interne, par les labos pharmaceutiques (qui mettront sur le marché les solutions de RIV) ayant des capacités de production en synthèse organique
- plus généralement, par des CDMO spécialisées (Diverchim), capables de prendre en charge des fabrications en conditions GMP de petites quantités.

Le PR est considéré comme un principe actif pharmaceutique, et fait l'objet de la rédaction d'un Active Substance Master Files (ASMF) en tant que tel auprès des autorités sanitaires. Il doit donc en amont avoir fait l'objet d'un développement préclinique et clinique équivalent à celui d'un médicament à savoir :

Préclinique	Phase I	Phase II	Phase II	Commercialisation
Développement du procédé de fabrication	Optimisation du procédé >>> Validation		Dépôt du dossier d'AMM incluant l'ASMF du PR	Production du PR sous forme de « cold kits »
Production du PR en conditions non GMP	Production du PR en conditions GMP			

Accessibilité à la matière première et production du radionucléide

Le précurseur radiopharmaceutique (PR) est généralement fourni au laboratoire pharmaceutique sous forme de « cold kit » ou trousse (conformément à l'article L.5121-1, alinéa 9 du Code de la santé publique), soit par l'unité de production interne du laboratoire, soit par un sous-traitant (CDMO). Ce kit contient le PR non radiomarqué. Il revient alors au laboratoire pharmaceutique de procéder au marquage du PR à l'aide d'un isotope enrichi.

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

RECOMMANDATIONS

9. Raccourcir les délais de développement des PR.
Promouvoir et favoriser les filières françaises de développement et de fabrication des PR (souveraineté).

Accessibilité à la matière première et production du radionucléide

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

Initiative SAMIRA à l'échelon européen - ERVI

Même si L'UE est le principal fournisseur de radio-isotopes médicaux sur le marché mondial, (avec une part de marché de plus de 60 % pour certains des radioisotopes les plus largement utilisés), beaucoup de radioisotopes ne sont pas facilement disponibles dans l'UE et sont importés à partir de stocks limités ou de productions situées ailleurs dans le monde.

L'enjeu d'accessibilité à ces radioisotopes apparaît d'autant plus important, compte tenu des perspectives de croissance de la demande dans la prochaine décennie pour l'utilisation des radiopharmaceutiques thérapeutiques et diagnostiques notamment dans le traitement des cancers.

En février 2021, la Commission européenne a adopté le plan d'action SAMIRA, dont le but est de mettre en place la structure nécessaire à un usage sûr, pérenne et de qualité des technologies nucléaires et radiologiques dans le cadre médical.

La sécurisation de l'approvisionnement en radio-isotopes médicaux fait partie des domaines couverts par SAMIRA.

Notamment, au sein de SAMIRA a été mise en place l'initiative ERVI (Initiative européenne pour la vallée des radio-isotopes) qui a pour vocation d'identifier les besoins prioritaires concernant l'approvisionnement en radio-isotopes médicaux, avec des conclusions prévues en 2025, de manière à maintenir un approvisionnement sûr, résilient et durable en radio-isotopes médicaux pour les patients à travers l'Europe. L'initiative ERVI aborde cette thématique à travers les axes suivants :

- faciliter l'accès aux matières premières nécessaires à la production de radio-isotopes médicaux par la fission et d'autres méthodes de production, en visant à développer la production domestique pour réduire la dépendance de l'UE aux fournisseurs étrangers
- améliorer l'efficacité et optimiser davantage la production industrielle à grande échelle de radio-isotopes pour assurer la sécurité de l'approvisionnement, la flexibilité, la résilience et la durabilité
- développer de nouvelles méthodes de production en réseau avec les acteurs en promouvant la recherche avancée sur les techniques et technologies de production innovantes
- identifier les améliorations possibles dans le cadre réglementaire européen existant afin de faciliter le transport des radio isotopes.

Assurer des capacités de production suffisantes en radionucléides répond donc à des enjeux de santé publique majeurs.

Cela, dans un contexte géopolitique en forte évolution, (incertitudes des USA à répondre à la demande de production passé 2030, guerre entre la Russie et l'Ukraine - région stratégique pour l'approvisionnement de nombreux radioisotopes, instabilité dans plusieurs pays d'Afrique, etc.).

Si l'accessibilité aux productions de radio-isotopes est à l'heure actuelle satisfaisante, une certaine vigilance sur ces questions apparaît nécessaire pour s'assurer que cela soit encore le cas à moyen/long terme (10/20 ans).

Accessibilité à la matière première et production du radionucléide

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

L'approvisionnement en matière première est un sujet critique aujourd'hui appréhendé par les industriels et les autorités nationales pour éviter des pénuries préjudiciables pour le système de santé et les patients.

Des tensions d'approvisionnement pour un radionucléide donné ont en effet été constatées pour différentes raisons :

- pénurie ^{177}Lu -PSMA constatée lors des premiers mois d'accès précoce en raison d'une inadéquation de la capacité industrielle avec une demande beaucoup plus importante qu'anticipée ayant servi de retour d'expérience. Aujourd'hui les lignes de production ont été multipliées autorisant le back-up et sécurisant la continuité de traitement.

Ces aspects témoignent de l'importance de la matière première dans le processus de production mais également de la nécessité pour les industries pharmaceutiques concernées de mieux s'acculturer aux spécificités de production du médicament radiopharmaceutique, notamment l'impossibilité de faire du stock.



Inscription des médicaments radiopharmaceutiques à la liste des médicaments essentiels en France

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

La France se doit donc de poursuivre son implication dans les discussions visant à favoriser les synergies à l'échelle européenne mais également mettre en place des actions à l'échelle nationale.

Cela peut notamment passer par une vigilance accrue de la puissance publique vis-à-vis des enjeux cités précédemment.

La France dispose déjà d'un tel mécanisme avec la liste des médicaments dits essentiels.

Cette liste de médicaments essentiels s'inscrit dans un plan d'action plus large de lutte contre les pénuries et regroupe près de 450 médicaments.

Les médicaments inscrits sur cette liste font l'objet d'une vigilance accrue qui se traduit par des efforts de prévention dans le but d'éviter de futures pénuries, parmi lesquelles :

- mise en place d'actions pour mieux garantir la disponibilité des médicaments (suivi des capacités d'approvisionnement, analyse des pratiques des prescription et des tendances d'achat, etc.)
- cartographie et renforcement des chaînes de production
- relocalisation de la production d'une partie des médicaments essentiels.

À date, plusieurs médicaments radiopharmaceutiques sont d'ores et déjà inscrits à cette liste des médicaments essentiels.

V09E - PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES À USAGE DIAGNOSTIQUE : APPAREIL RESPIRATOIRE

V09EA02	99m Tc-TECHNETIUM TECHNEGAS
V09EB01	99m Tc-TECHNETIUM MACROSALB

V09F - PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES À USAGE DIAGNOSTIQUE : THYROÏDE

V09FX01	99m Tc-TECHNETIUM PERTECHNETATE
---------	---------------------------------

V09G - PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES À USAGE DIAGNOSTIQUE : APPAREIL CARDIOVASCULAIRE

V09GA01	99m Tc-TECHNETIUM SESTAMIBI
V09GA02	99m Tc-TECHNETIUM TETROFOSMINE
V09GA06	99m Tc-TECHNETIUM CELLULES MARQUÉES PAR UN AGENT STANNEUX

V09I - PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES À USAGE DIAGNOSTIQUE : DÉTECTION D'UNE TUMEUR

V09IX01	123 I-IODE IOBENGUANE
V09IX04	18 F-FLUORODEOXYGLUCOSE

V10X - AUTRES PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES USAGE THÉRAPEUTIQUE

V10XX04	OXODOTREOTIDE LUTETIUM (Lu177)
V10XX05	LUTÉCIUM (177Lu) VIPIVOTIDE TETRAXETAN

Cette liste est par ailleurs amenée à s'enrichir, être complétée, modifiée, en fonction des pratiques ou du contexte sanitaire.

Compte tenu des spécificités des médicaments radiopharmaceutiques utilisés en diagnostic et théranostique, il est proposé que les futurs médicaments ayant recours à des radionucléides et mis sur le marché puissent également intégrer cette liste des médicaments essentiels.

Favoriser l'accès à la recherche

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

Nous sommes encore aux prémices de la théranostique en médecine nucléaire utilisant des radioisotopes. À date, seuls quelques radioisotopes ont démontré leur efficacité clinique. Mais d'autres sont susceptibles de jouer un rôle majeur dans l'offre de soins dans les années à venir.

Face à la multitude d'options de radionucléides disponibles et susceptibles d'être utilisés en clinique, le développement de la recherche clinique en médecine nucléaire (incluant le développement du précurseur) apparaît être un levier prometteur d'innovation et de structuration de cette filière.

En effet, cela peut permettre d'identifier à la fois les précurseurs et les radionucléides les plus prometteurs à des fins thérapeutiques et diagnostiques, et ainsi favoriser l'émergence de nouveaux traitements pour les patients ou de nouvelles indications pour des traitements déjà existants.

Plusieurs centres sur le territoire français sont impliqués dans des protocoles de recherche clinique en médecine nucléaire. Un réseau de sous-traitants spécialisés en médecine nucléaire et contribuant au développement préclinique de nouvelles molécules existe aussi, qu'il s'agisse de CRO (Chematech, Chelatec, Oncodesign Services), ou de CDMO (Diverchim).

De nombreux centres académiques contribuent à cette recherche préclinique en collaborant avec les industriels (entreprises biopharmaceutiques et CRO/CDMO) en mettant à disposition leur infrastructure et expertise. Cette collaboration est en enjeu majeur pour assurer la dynamique de recherche, faciliter l'accès et maximiser les capacités de laboratoires dédiés tout en assurant un retour sur investissement dans les plateformes publiques ou privées.

La recherche préclinique dans le domaine des radiopharmaceutiques concerne principalement les étapes initiales du développement de nouveaux produits radiopharmaceutiques, qui incluent :

- identification et développement de cibles moléculaires
- synthèse et caractérisation des radiopharmaceutiques
- études sur les propriétés pharmacocinétiques et biodistribution
- études sur l'efficacité thérapeutique
- évaluation de la toxicité (dosimétrie) et de la sécurité avant les essais cliniques.

La recherche et le développement préclinique ont les mêmes enjeux que la recherche clinique que ce soit en termes de formation, d'investissement dans les infrastructures dédiées, dans l'harmonisation de la réglementation ou l'accès aux radionucléides.

Il y a donc un enjeu d'attractivité pour la France à ce que des essais cliniques en médecine nucléaire soient réalisés sur son territoire. La recherche en médecine nucléaire fait toutefois face à des défis majeurs :

- l'accessibilité à la matière première : que ce soit l'isotope stable (rareté), l'isotope enrichi (si nécessaire - si procédé non standard), la cible ou précurseur (si fabrication non standard) et la cible irradiée (peu rémunéré, occupe un emplacement qui pourrait être plus rentabilisé)
- la réglementation pour lancer l'essai clinique : difficultés à obtenir les autorisations pour la production/réalisation des étapes de production lorsque ce n'est pas déjà inscrit dans les autorisations des installations concernées.

Favoriser l'accès à la recherche

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

- se fournir auprès d'un fabricant de radionucléide ayant obtenu une autorisation de distribution en France de la part de l'ASNR
- la valorisation des actes radiopharmaceutiques pour la préparation de ces médicaments radiopharmaceutiques innovants (actes pour la préparation, le contrôle, l'élaboration et la rédaction du DME, etc.)
- des grilles de surcoûts des essais cliniques en RIV inadaptés ne reflétant pas les actes réellement réalisés et ne permettant pas une identification claire des acteurs impliqués.

Accessibilité à la matière première à des fins précliniques/cliniques

Les acteurs de la recherche clinique en médecine nucléaire, qu'ils soient industriels, centres de recherche ou encore CRO/CDMO, sont de la même manière concernés par les difficultés d'approvisionnement en matière première permettant de produire des radionucléides.

Une complexité d'autant plus importante quand les essais cliniques concernent certains types de radionucléides moins disponibles ou avec des besoins d'approvisionnement plus ponctuels :

- la priorité est donnée aux essais cliniques déjà existants
- la clinique est privilégiée par rapport au préclinique
- un industriel impliqué dans une démarche d'essais cliniques ne pourra pas contractualiser de la même manière avec un réacteur/cyclotron, par rapport à un industriel pour lequel le produit est déjà commercialisé (avec donc des besoins plus conséquents).

Les acteurs du préclinique et clinique en médecine nucléaire peinent à identifier des fournisseurs en capacité de fournir les radionucléides en temps et en heure. Même si le réseau européen PRISMAP se met en place pour y remédier, il peut être constaté de forts retards dans la mise en place d'essais cliniques compte tenu des délais d'approvisionnement.

La France dispose par ailleurs d'un réseau de CRO spécialisés dans le domaine de la médecine nucléaire, permettant aux industriels de réaliser leurs essais cliniques sur le territoire.

Des mesures doivent être proposées pour garantir un certain % de ressources disponibles à des fins de recherche clinique et préclinique ; cela peut être inclus dans le cadre des appels à projets PRISMAP.

Il peut également être utile de mobiliser certains cyclotrons/réacteurs étatiques pour répondre à des demandes ciblées de radionucléides peu disponibles sur le marché.



Favoriser l'accès à la recherche

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

RECOMMANDATIONS

10. Poursuivre les échanges à l'échelon européen initiés dans le cadre du plan SAMIRA pour bénéficier des synergies (sécurité, approvisionnement, réglementation, transport) entre les états membres ; ces échanges ont pour objectifs futurs de garantir un pool de matières premières (cibles, cibles irradiées) et une production de médicaments radiopharmaceutiques (MRP) sur le territoire européen en assurant un niveau de qualité ainsi que la souveraineté Européenne pour limiter sa dépendance aux pays hors UE.
11. Inscrire systématiquement les futurs médicaments radiopharmaceutiques diagnostic/thérapeutiques à la liste des médicaments essentiels pour assurer une vigilance accrue sur les enjeux de stockage et production de radionucléides.
12. Garantir un certain % des ressources / matières premières disponibles à des fins de recherche clinique et préclinique :
 - par la mise en place d'appels à projets dédiés ?
 - en renforçant et pérennisant le rôle de PRISMAP au niveau de l'UE (organisation qui a pour but de construire un réseau européen de production de radionucléides médicaux pour la recherche)
 - par la mise en place de moyens incitatifs à l'implantation d'industries en France/Europe
 - et mobiliser certains cyclotrons/réacteurs étatiques pour répondre à des demandes ciblées de radionucléides peu disponibles sur le marché ; + valorisation des actes radiopharmaceutiques pour la production des médicaments innovants de RIPH au sein des établissements de santé.

Favoriser l'accès à la recherche

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

Fluidifier la réglementation associée à la mise en place d'un essai clinique en médecine nucléaire - Autorisations ASNR

Le grand nombre de radionucléides disponibles et susceptibles de jouer un rôle thérapeutique/diagnostique risque d'engendrer la mise en place de nombreux protocoles de recherche clinique dans les années à venir.

Face à la croissance attendue, il apparaît nécessaire de fluidifier autant que faire se peut ces démarches dans le respect des exigences de sécurité des patients et des personnels.

Toute activité de médecine nucléaire et de radiopharmacie, de par son utilisation de radionucléides, est en effet soumise à une autorisation de l'ASNR (article R. 1333-13 du code de la santé publique).

La décision d'autorisation fixe une liste de radionucléides avec, pour chacun, l'activité maximale dont la détention et l'utilisation sont autorisées à tout instant dans un centre donné.

Lorsque le service de médecine nucléaire et de radiopharmacie souhaite utiliser un nouveau médicament radiopharmaceutique et que celui-ci n'est pas encore autorisé dans le service, il faut effectuer une demande de modification d'autorisation pour l'inclure.

Les autorisations sont délivrées par les divisions régionales, avec des échanges au niveau national, si nécessaire, pour harmoniser les pratiques lorsque de nouveaux radionucléides sont utilisés. Au siège de l'ASNR national, c'est la Direction des rayonnements et de la santé qui coordonne la politique de contrôle dans le domaine des applications médicales.

Les autorisations sont données par les ASNR régionales, selon un cadre standardisé au niveau de l'ASNR nationale, et doivent permettre de garantir la sécurité des patients traités et de leur environnement avec notamment son implication dans la gestion des déchets radioactifs créés par la RIV.

Des disparités d'une division régionale à l'autre ont parfois été rapportées par les porteurs de projets, pouvant complexifier les interactions. L'ASNR nationale est particulièrement demandeuse d'un retour avec des exemples concrets de ces situations afin de pouvoir répondre à d'éventuelles hétérogénéités de pratiques.

De la même façon, il est important de rappeler que tous les fabricants ou producteurs de radionucléides ont l'obligation de détenir une autorisation de distribution en France délivrée par la Direction du Transport et des Sources de l'ASNR.

L'ASNR adapte progressivement ses organisations pour être en capacité de répondre aux besoins croissants à venir, et ainsi garantir la sécurité des patients sans trop retarder les délais de mise en place des essais cliniques ou validation d'utilisation de nouveaux traceurs.

Il y a tout de même un besoin que les processus de décisions puissent être facilités et soient plus clairs pour les porteurs de projets d'essais cliniques. L'une des solutions envisagées pourrait être la constitution de groupes de travail, qui permettent de partager et de réutiliser les données colligées (biocinétique, données environnementales, gestion des déchets) lors de la première demande d'évaluation par l'ASNR.

Favoriser l'accès à la recherche

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

De la même manière, afin de donner plus de visibilité sur les essais cliniques en médecine nucléaire actuellement réalisés sur le territoire, certains outils numériques d'adressage et de coordination sont en cours de développement dans le but de référencer les essais cliniques spécifiques RIV et permettre une meilleure orientation des patients par les cliniciens.

Cela permettrait de renforcer les synergies entre porteurs de projets et de favoriser le recrutement des patients au sein de ces essais.

Site existant :

ONCIDIUM : www.oncidiumfoundation.org/map/

RECOMMANDATIONS

13. Fluidifier les autorisations de mise en place de protocole d'essais cliniques en médecine nucléaire octroyées par l'ASNR
 - standardisation de procédures
 - identification d'interlocuteurs clés au sein de l'ASNR
 - proposer des dossiers types à compléter
 - mise en place de délais de réponse, limiter le nombre de salves de questions pour donner + de lisibilité aux porteurs de projets
 - renforcer la coordination à l'échelle nationale.
14. Proposer plus de visibilité sur les essais cliniques en médecine nucléaire actuellement réalisés sur le territoire.

Enjeux sur la gestion des effluents radioactifs en établissement

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

La croissance des activités de RIV ainsi que des nouvelles modalités de prise en charge des patients, notamment en hôpital de jour (HDJ), entraînent une augmentation à prévoir des rejets d'effluents radioactifs dans les réseaux d'eaux usées. Cette possibilité de rejet est encadrée par la réglementation et soumise à une double autorisation :

- l'une, délivrée par l'ASNR au titre de l'article L. 1333-8 du code de la santé publique
- l'autre, délivrée par le gestionnaire en charge du transport et de l'épuration des eaux usées ainsi que du traitement des boues en aval en application de l'article L.1331-10 du code de la santé publique.

Depuis l'arrêté du 23 juillet 2008 (décision n°2008-DC-0095 de l'ASNR), la réglementation ne dispose plus de valeur limite pour le rejet des effluents radioactifs à l'émissaire de l'établissement. Néanmoins, la seconde autorisation susmentionnée, délivrée localement par le gestionnaire du service d'assainissement, est très souvent basée sur des valeurs seuils de concentration radioactive mesurées aux émissaires de l'établissement telles que fixées par la circulaire DGS/DHOS n°2001-323 du 9 juillet 2001. L'application de ces valeurs historiques, qui ne sont pas opposables, sur le territoire national peut engendrer une forte hétérogénéité des autorisations.

Ces valeurs de la circulaire de 2001 ne sont plus adaptées à l'évolution de la RIV, ni même à la radiothérapie diagnostique et peuvent limiter le développement de certains sites cliniques.

L'ASNR a initié des travaux sur la révision de la décision 2008-DC-0095. Une réflexion nationale associant les établissements de santé pratiquant des actes de RIV, l'ASNR et les gestionnaires des services d'assainissement doit être menée pour fixer, de façon rationnelle et pertinente, de nouveaux niveaux guides encadrant le déversement de rejets radioactifs. Cette réflexion devra permettre de soutenir le développement de la RIV et l'accès à cette modalité de façon équitable sur l'ensemble du territoire tout en maîtrisant la radioprotection des travailleurs et de l'environnement. Ces recommandations devront être relayées auprès des ministères de la santé et de l'environnement. Une évolution législative sur ces questions de gestion des effluents radioactifs permettra d'accompagner la montée en charge de la RIV.

Enjeux sur la gestion des effluents radioactifs en établissement

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

RECOMMANDATIONS

15. Donner une position claire de la France sur les enjeux de la RIV par l'intermédiaire d'un plan stratégique :
 - place de la RIV dans la lutte contre le cancer
 - R&D et capacité de production
 - balance importation/exportation
 - moyens incitatifs à l'implantation d'industries en France
 - financements/réglementations/uniformisations.

Les enjeux d'accès au marché des produits radiopharmaceutiques

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

Les médicaments radiopharmaceutiques qu'ils soient à visée diagnostique ou thérapeutique sont considérés comme des produits de santé à part entière à ce titre ils sont soumis à la même réglementation en ce qui concerne leur mise sur le marché :

- obtention d'une AMM : délivrée soit au niveau européen par l'EMA soit au niveau national par l'ANSM : il s'agit ici d'une évaluation de type bénéfique/risque pour le patient
- demande en vue d'un remboursement : évaluation réalisée par la HAS avec délivrance d'un Service Médical Rendu (SMR), conditionnant le taux de prise en charge par l'Assurance Maladie et d'une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) servant de base de négociation du prix avec le CEPS. Cette évaluation par la HAS repose sur des guidelines énoncées dans sa doctrine avec notamment le recours comme gold standard à un essai clinique randomisé en double aveugle : c'est à dire attribution aléatoire des patients dans l'un des deux bras de traitement sans que ni le médecin ni le patient ne soit au courant.

De par la nature même des radiopharmaceutiques, il paraît nécessaire d'objectiver certaines spécificités et problématiques inhérentes à ces produits et les impacts qui en découlent en matière d'évaluation :

Évaluation médico-économique non recevable par la CEESP : impossibilité à évaluer l'impact des médicaments

Pour les médicaments ayant obtenu à minima une ASMR III, une évaluation médico-économique doit être réalisée afin de démontrer l'efficacité du produit. Selon la doctrine de la HAS, elle repose sur la mesure des années de vie gagnée pondérées par la qualité de vie grâce au médicament évalué.

Évaluation des médicaments diagnostics et accessibilité à la liste en sus

Les produits radiopharmaceutiques de diagnostic sont considérés comme des médicaments et donc soumis au même type d'évaluation que les médicaments thérapeutiques.

Cela engendre des difficultés pour les industriels qui ne disposent pas de données aussi robustes que pour les produits de thérapie. À titre d'exemple, il n'existe à ce jour aucun médicament de diagnostic inscrit sur la liste en sus. La liste en sus permet la prise en charge hospitalière de médicaments en dehors des Groupes Homogènes de Séjours (GHS), c'est-à-dire hors tarification à l'activité. La plupart du temps il s'agit de médicaments onéreux. Pour y être éligibles, ces médicaments doivent avoir obtenu au minimum une ASMR IV (éventuellement une ASMR V si le ou les comparateur(s) sont inscrits sur la liste en sus.). Pour ces médicaments il est très difficile de pouvoir avoir accès à cette liste étant donné le niveau de preuve souvent considéré trop faible pour obtenir une ASMR de niveau inférieur à 5.

Ne faudrait-il pas comme dans d'autres pays envisager une évaluation spécifique des médicaments de diagnostic en raison de ces différences notables en termes de niveau de preuve clinique ou alors par dérogation, ouvrir la liste en sus à ce type de médicaments ?

Problématique de l'évaluation conjointe du test compagnon dans les accès dérogatoires

L'administration d'un produit contenant un radionucléide en thérapeutique nécessite impérativement un diagnostic au préalable. Celui-ci doit permettre de s'assurer que le patient est réceptif au traitement et adapter en fonction la dose à administrer.

Or l'évaluation actuelle par la HAS se fait de manière dissociée pour le médicament thérapeutique et le médicament diagnostic. Ce qui peut s'avérer préjudiciable dans la mise en place et l'évaluation des accès dérogatoires (accès compassionnel ou accès précoce) avec des produits thérapeutiques sans que le test compagnon diagnostic le soit.

Est proposée une meilleure prise en compte du couple diagnostic/thérapeutique dans les évaluations par la HAS en ayant la possibilité de soumettre une demande conjointe d'accès dérogatoire à la fois pour le médicament thérapeutique et le médicament diagnostic.

Prise en compte de plusieurs variables lors des négociations tarifaires avec le CEPS

En France, la fixation du prix du médicament repose sur une négociation entre le CEPS et l'industriel. La détermination du prix administré d'un nouveau médicament repose en grande partie sur la prise en compte de critères définis dans l'accord-cadre CEPS/LEEM : niveau d'ASMR, volumes de vente prévisionnels, prix des comparateurs...

Aujourd'hui la fixation du prix des médicaments en France par le CEPS ne prend pas en compte les coûts de production liés à ce type de technologie, ni même les coûts de transports associés.

Pour les produits radionucléides, les coûts de transports sont particulièrement élevés. En effet, le radionucléide a une demi-vie courte (de quelques heures seulement) pendant laquelle le traitement est efficace, ce qui implique un temps très resserré entre la production et l'administration du produit et donc l'incapacité à avoir des stocks.

Le transport de chaque dose suit quasiment une logique de cas par cas, qui ne permet pas de faire des économies d'échelle en matière de transports.

Est donc proposée une meilleure prise en compte des coûts de transports dans les négociations tarifaires menées entre industriels commercialisant des médicaments radiopharmaceutiques et le CEPS.



Production du radionucléide et chaîne de valeur

Le radionucléide est une des composantes essentielles du médicament fini.

La production du radionucléide fait suite à un processus complexe, réalisé à l'aide de 2 types de moyens d'irradiation :

- par accélérateurs dont des cyclotrons
- par réacteur nucléaire.

Elle peut aussi être obtenue par extraction et purification chimique des éléments présents dans la chaîne de décroissance d'un isotope à demi-vie longue.

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV



Production par cyclotron

Procédé de fabrication

Les cibles contenant les atomes cibles sont irradiées par des particules chargées, proton (H), deuton (H-2), He-3 ou alpha (He-4), ce qui provoque une réaction nucléaire. Celle-ci engendre la production du radionucléide souhaité (ou dans certains cas d'un radionucléide parent du radionucléide souhaité).

Ex : le F-18 est produit à partir de l'irradiation d'O-18 (présent sous forme d'eau H₂-18O) par des protons.

À noter qu'il existe plusieurs familles d'accélérateurs avec des énergies maximales différentes adaptés à la production de certains radionucléides : par exemple 11 à 18 MeV pour le F-18, 70 MeV pour le Sr-82).

Production par réacteur nucléaire

Procédé de fabrication

L'irradiation de cibles par des neutrons induit des réactions nucléaires conduisant à la formation de plusieurs radionucléides par activation ou fission, nécessitant par la suite une étape d'extraction du radionucléide souhaité (ou parfois d'un radionucléide parent du radionucléide souhaité).

Ex : la production de générateurs de Mo-99/Tc-99m est réalisée à l'aide de cibles de ²³⁵U-Al₃ irradiées. Le Mo-99 extrait permet ensuite la fabrication de générateurs isotopiques livrés dans les services de radiopharmacie et médecine nucléaire.

Production par extraction et purification chimique

Procédé de fabrication

L'isotope d'intérêt figure dans la chaîne de décroissance d'un isotope à demi-vie longue et disponible en quantité importante. La production consiste en plusieurs étapes d'extraction et de purification de l'isotope père en général par chromatographie, jusqu'au descendant d'intérêt. Ce procédé est purement chimique et à l'avantage de ne nécessiter aucune installation d'irradiation mais utilise des éléments radioactifs à vie longue dont il faut gérer le stockage et est limité à certains éléments.

Ex : la production du plomb-212 par extractions et purifications successives des descendants du Th-232 (demi-vie de 14 milliards d'années, minerai disponible sur Terre.)

Production du radionucléide et chaîne de valeur

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

Le choix du moyen de production est dépendant de plusieurs variables parmi lesquelles :

■ Radionucléide que l'on souhaite obtenir

Seuls quelques radionucléides peuvent être produits via les 2 méthodes. L'obtention d'un radionucléide donné sera +/- facile par l'une ou l'autre des méthodes d'irradiation en fonction de plusieurs paramètres : temps, matière première disponible, process, etc.

De la même manière, certains radionucléides ne peuvent être obtenus qu'à partir d'un mode de production (At-211 n'est pas produit par réacteur nucléaire, Tb-161 n'est pas produit par accélérateur).

La fiabilité des moyens d'irradiation est un des critères les plus importants (maintenance programmée/non programmée).

■ Coûts d'irradiation

- En règle générale, les coûts relatifs aux cyclotrons ou par purification chimique sont moins élevés que pour une production par réacteur.
- Les coûts d'irradiation dépendent également du type de cibles à irradier mais également des quantités en jeu.

■ Volumes de production attendus

La production via cyclotron permet d'obtenir des quantités moins importantes que via une production par réacteur nucléaire. Le procédé par extraction - purification chimique, indépendant de mécanisme d'irradiation, est plus aisé pour produire des quantités industrielles, sans avoir à multiplier le nombre d'installations.

■ Fiabilité du procédé

- Les cyclotrons sont plus sujets à des arrêts de production ce qui implique parfois de contractualiser avec plusieurs pour éviter tout risque de pénurie de production.
- Les arrêts de réacteurs sont quant à eux plus longs et peuvent durer plusieurs mois.
- Le procédé par extraction - purification chimique ne nécessite que des arrêts très limités pour la maintenance des installations de production.

■ Infrastructures disponibles

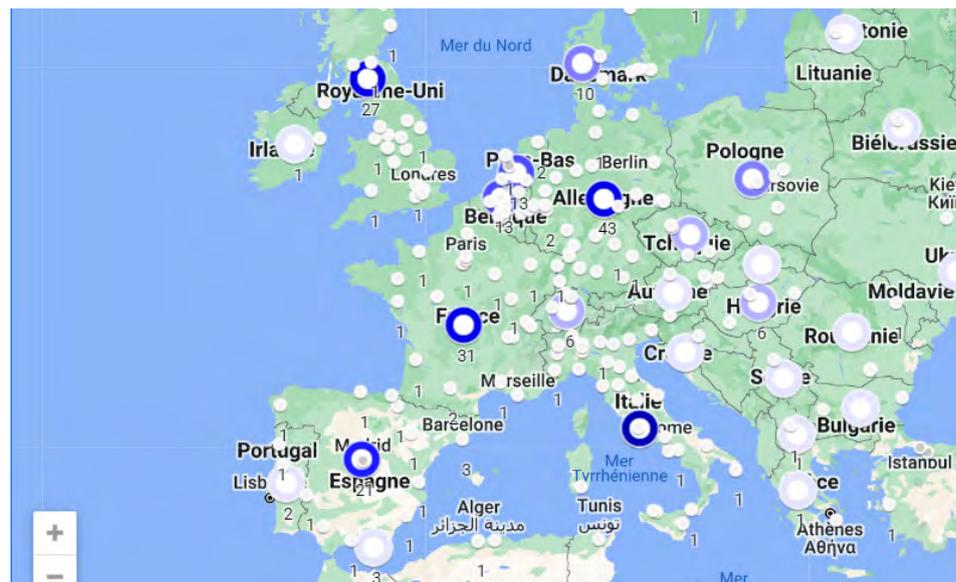
Les capacités de production présentes sur le sol français sont limitées à ce jour et ne permettent pas de répondre à la croissance attendue de traitements par RIV dans les années à venir sans investissements additionnels.

Il existe également de nouvelles méthodes de production en cours de développement par photons de haute énergie : approches développées à l'étranger par PanTera (Belgique) et Northstar (USA) notamment.

Production du radionucléide et chaîne de valeur

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

Cartographie de l'offre des cyclotrons et réacteurs nucléaires sur le territoire européenne



Quelques exemples de réacteurs majeurs en France

- Le réacteur à haut flux (RHF) de l'ILL Grenoble est actuellement le seul réacteur sur le sol français qui produit des radionucléides. Mondialement il présente le plus haut flux de neutrons utilisé pour la production des radionucléides émergents (Lu-177, Tb- 161, ...). Cela fait de l'ILL un acteur mondial très important.
- Le réacteur RJH du CEA, dont l'émergence est prévue pour 2032, devrait débiter les irradiations en cadence industrielle en 2034. Le RJH doit prendre le relai du réacteur Osiris (arrêté en 2018). Il est important que ce réacteur soit rapidement fonctionnel afin d'éviter tout risque de pénuries dans les années à venir, auquel viennent s'ajouter d'autres réacteurs d'irradiation à l'international couvrant une large part de la demande mondiale en radionucléides :
 - BR2 (Belgique) - MYRRHA PHASE III (Phase I en construction)
 - HFR (Pays-Bas) - PALLAS en construction
 - SAFARI (Afrique du Sud)
 - OPAL (Australie)
 - MURR (Etats-Unis), HFIR (Etats-Unis)
 - MARIA (Pologne)
 - LVR-15 (République Tchèque)
 - Les réacteurs Candu de puissance au Canada et en Roumanie.

Production du radionucléide et chaîne de valeur

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

La production de radionucléides par cyclotrons ou réacteurs nucléaires de recherche se destine aussi bien à de la production académique, qu'à de la production industrielle.

À ce jour, les réacteurs nucléaires de recherche sont surtout des initiatives étatiques quand la majorité des cyclotrons est plutôt rattachée à une activité industrielle privée.

En effet, la création des réacteurs nucléaires nécessite à la fois des investissements conséquents, auxquels s'ajoutent des coûts de maintenance élevés.

Il y a donc aujourd'hui pas ou peu d'industriels ayant internalisé la production de radionucléides à l'exception de l'imagerie fluorée (F-18).

Les industriels qui souhaitent produire des radionucléides pour la thérapie mettent en place des partenariats publics/privés avec ces structures étatiques.

Malgré des contractualisations avec plusieurs industriels, ces structures peinent toutefois à être rentables et restent à date majoritairement financées par des subventions étatiques. Peu de ces structures sont financées uniquement par la production de radionucléides (PanTera sur fond privés ou ITM en Allemagne). Elles proposent en plus des activités utiles pour d'autres secteurs comme de la diffraction de neutrons pour la recherche fondamentale ou des irradiations test de composants pour les réacteurs électrogènes.

Avec l'arrivée de la production massive via des réacteurs de puissance, comme les CANDU pour le Lu-177, il devient essentiel de recentrer les efforts sur la production des radioisotopes non accessibles par ce type de réacteur, ainsi que sur ceux destinés à la recherche. Il est également nécessaire d'identifier des leviers permettant à ces structures de production d'atteindre une rentabilité suffisante pour assurer leur pérennité. Cela est d'autant plus crucial qu'elles jouent un rôle central dans la fourniture de certains radionucléides durant les phases critiques dites de "vallée de la mort", entre les essais cliniques et l'industrialisation, une fois le médicament validé en termes de sécurité et d'efficacité.

Cela peut passer par un pilotage renforcé de production de radionucléides avec une structure chargée de renforcer son offre de services et permettre dans certains cas un recours aux structures étatiques disponibles :

- évolution de l'offre adaptée aux besoins du marché
- gestion de la cadence de production
- gestion des partenariats avec les industriels et autres structures, etc
- mise à disposition des états membres partenaires
- diversification des alternatives de production de radionucléides via des approches complémentaires (SMR/AMR à long terme).

En attendant que la demande structure l'offre, il y a donc un enjeu pour la France à se doter d'un parc de production efficient et diversifié, à même de répondre aux besoins croissants dans les prochaines années. La demande est déjà là, et le problème principal va être la temporalité des deux, avec la nécessité de mettre en place des investissements importants, de la R&D et du personnel formé et qualifié à date.

Production du radionucléide et chaîne de valeur

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

De leur côté, les industriels s'interrogent quant aux stratégies d'investissements à réaliser, avec notamment la perspective d'internalisation de la production de radionucléides. Ces dynamiques seront peut être amenées à voir le jour si la théranostique répond aux attentes cliniques et améliore le traitement en cancérologie ; avec donc des logiques d'investissement dans des structures de production qui seraient sécurisées par un marché auto-porteur avec plus de visibilité sur les retours sur investissement envisageables.

À noter que même si les perspectives économiques apparaissent plus avantageuses en développant le thérapeutique, cela devra nécessairement être complété par une approche diagnostique préalable à l'administration (test compagnon permettant de décider le bien fondé de l'administration du radionucléide thérapeutique).

RECOMMANDATIONS

16. Garantir un parc de moyens d'irradiation de radioisotopes suffisant en diversifiant les alternatives de production de radioisotopes pour la production française et l'exportation en Europe :
- Les moyens d'irradiation :
 - production par cyclotrons / accélérateurs
 - production par réacteur nucléaire (recherche)
 - production par photons de haute énergie
 - production à l'aide des SMR/AMR à + long terme (> 2030)
 - les moyens de production post irradiation :
 - garantir à minima les moyens à la hauteur des ambitions des projets de recherche français en diagnostic et thérapie nécessitant des radioisotopes.

De manière générale : garantir une certaine souveraineté des étapes de production des radioisotopes d'intérêt pour la France pour la recherche et la production plus industrielle (accès aux radioisotopes, accessibilité aux capacités d'enrichissement des isotopes d'intérêt, etc.)

Production du radionucléide et chaîne de valeur

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

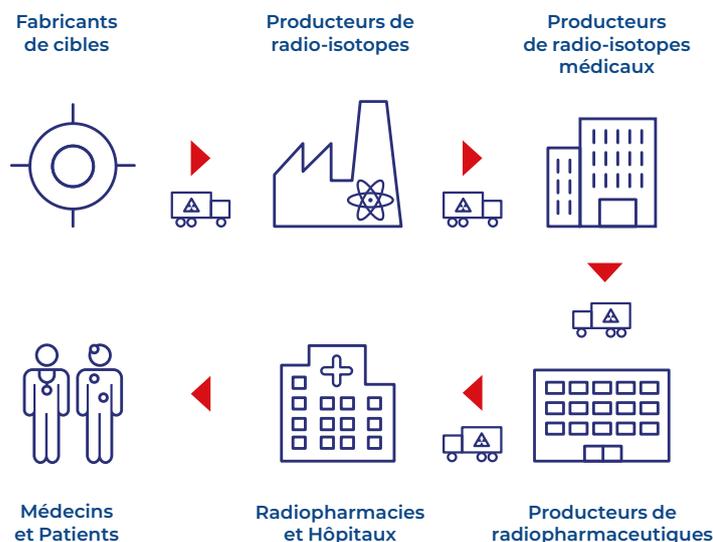
RECOMMANDATIONS

17. Garantir un modèle économique pérenne pour les structures cyclotron/réacteur nucléaire sur le territoire - logique de partenariat entre les structures ?
- Réflexion autour du juste prix de production des radionucléides (notamment pour la recherche et les moyens d'irradiation).
 - Pilotage d'une planification nationale des besoins de production de radionucléides - avec peut-être un encouragement à la localisation de la chaîne de valeur de la production des isotopes à proximité des moyens d'irradiation.
 - Contribution des industriels à l'entretien des cyclotrons/coûts d'exploitation des réacteurs ?
 - Réflexions sur production minimum/précommande de radionucléides.

Les autres acteurs de la chaîne de valeur - RIV

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

Pour répondre efficacement aux besoins, il est essentiel de garantir une certaine agilité à chaque étape de la production. Cela suppose une coordination fluide entre les différents acteurs déjà en place, ainsi que la mobilisation de prestataires de services intervenant tout au long de la chaîne de valeur :



1. Avant irradiation :
 - approvisionnement matière première
 - enrichissement des isotopes d'intérêt (pas systématiquement)
 - fabrication de la cible
2. Irradiation
3. Extraction/purification (pas systématiquement - & recyclage du matériau cible)
4. Production du radiopharmaceutique (association du radionucléide à un vecteur)
5. Préparation par les radiopharmaciens (lors de l'utilisation de générateurs ex. Mo-99)
6. Utilisation par le corps médical
7. Gestion des déchets radioactifs
8. Fabricants de cyclotrons, de matériel de synthèse radiopharmaceutique

Extraction/purification

Les industriels en charge de ces étapes privilégient, dans l'idéal, des localisations stratégiques alliant proximité avec les réacteurs et accessibilité logistique, notamment via des hubs de distribution comme les aéroports internationaux. La prédominance actuelle des réacteurs BR2 et HFR a conduit la majorité des industriels concernés à s'implanter en Belgique et aux Pays-Bas, soutenus par des actions gouvernementales proactives. À moyen terme, l'exploitation conjointe du RHF (ILL) et du RJH pourrait déplacer le centre de gravité des flux les plus importants disponibles en Europe vers la France, créant ainsi une dynamique attractive pour les industriels, notamment dans le domaine de la purification des cibles non fissiles.

Les autres acteurs de la chaîne de valeur - RIV

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

Lieux de production et enjeux liés aux transports de radionucléides

Le lieux de production des radionucléides et le transport associé reste une composante importante de la gestion des médicaments radiopharmaceutiques en raison de la demi-vie du médicament.

On entend par demi vie, le temps nécessaire pour que la moitié de la quantité initiale de ce radionucléide se désintègre ou disparaisse par un processus radioactif naturel (caractéristique propre à chaque radionucléide) : par exemple, si un radionucléide a une demi-vie physique de 6 heures, après ce laps de temps, il ne restera que 50 % de l'activité initiale du produit.

Les radionucléides avec des demi-vies courtes engendrent donc des contraintes techniques importantes pour les producteurs de radionucléides et des réflexions à mener pour garantir la sécurité et l'efficacité des médicaments acheminés jusqu'aux établissements de santé.

En effet, cela implique que le médicament puisse être produit parfois seulement quelques heures avant l'administration en établissement de santé. Ce qui nécessite d'adapter les capacités de production sur le territoire au plus près des établissements de santé, mais également mener des réflexions pour optimiser les aspects liés au transport.

Par exemple, les centres ou les hôpitaux qui ne possèdent pas un cyclotron au sein même de leur établissement, la production des radionucléides à période courte (F-18, etc.) nécessite un maillage dense des sites de production pour ensuite acheminer le médicament au sein des établissements.

- Sites de production dédiés à l'assemblage de ADACAP Novartis situés en Italie et Espagne permettant de couvrir le marché européen.
- Établissement pharmaceutique d'OranoMed localisé à Valenciennes, à proximité des hubs aéroportuaires de Bruxelles et Charles de Gaulle + Production industrielle centralisée à Bessines sur Gartempe (79) des précurseurs du plomb-212 (Ra-228 et Th-228) pour servir le monde entier.

Il convient d'analyser également les exigences en matière de transport pour ces produits radionucléides, avec une activité nucléaire qui impose des conditions de transport particulières.

La réglementation de transports d'isotopes devrait bientôt évoluer, marquée par une réévaluation du risque de radioprotection, notamment pour les émetteurs alpha (changement des valeurs A1/A2 calculées qui impactent l'activité maximale d'un isotope qui peut être transporté sous une classification UN2915). Ces évolutions réglementaires proposées permettent de répondre à un enjeu de sécurité.

Une telle évolution sur les capacités transportables est susceptible d'impacter les quantités et le nombre de doses par colis transporté pour les émetteurs alpha, pouvant dans certains cas complexifier le transport de ces produits et engendrer des surcoûts pour les acteurs de la chaîne de transport.

Les autres acteurs de la chaîne de valeur - RIV

3. Dynamique industrielle pour la production des produits radiopharmaceutiques associés à la RIV

Il est important d'avoir conscience des contraintes techniques et réglementaires et d'objectiver leur impact en termes de surcoût pour les industriels concernés. Le coût de transport pour ce type de produits est actuellement totalement dissocié de la valorisation du médicament par le comité économique des produits de santé (CEPS) en charge de négocier les prix avec les industriels.

Les surcoûts liés au transport sont parfois pris en charge par l'établissement de santé, avec donc la possibilité de créer des disparités de prix d'un établissement à l'autre. Par exemple des territoires hors métropole comme la Corse, les DOM-TOM, où les contraintes peuvent s'avérer plus importantes (transport par avion avec des entreprises certifiées).



Conclusion



Conclusion

La Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) constitue une avancée prometteuse pour le traitement du cancer, notamment grâce à sa capacité à cibler précisément les cellules cancéreuses tout en limitant les effets secondaires.

Le développement de ce secteur de la RIV repose sur une approche multi-professionnelle et multidisciplinaire nécessitant des investissements importants mais néanmoins indispensables afin d'accompagner le développement de cette filière et de son approche théranostique dans le traitement des cancers au profit des patients.

Bien que la France ait réalisé des progrès notables dans ce domaine, plusieurs actions doivent être mises en place pour permettre le déploiement de la filière et accompagner la montée en charge de la RIV, parmi lesquelles :

- réorganiser les parcours de soins et revaloriser les activités de soins associées afin de permettre le développement d'une filière de soin financièrement attractive et pérenne, tout en garantissant une sécurité pour les malades et soignants (gestion des déchets)
- augmenter les capacités de formation du personnel médical et paramédical mobilisé dans les parcours de soins de la RIV : création de nouveaux métiers, évolution de compétences et programmes d'enseignement et modules de formations associés
- garantir l'émergence d'une chaîne de production (industrielle) efficace sur le territoire français (de l'accès à la matière première, à la production et à la distribution jusqu' à l'administration du traitement) pour les besoins de R&D et production industrielle
- favoriser les activités de recherche clinique pour identifier de nouveaux médicaments radiopharmaceutiques plus efficaces, financièrement soutenables et plus simples d'utilisation.

Face aux enjeux cruciaux évoqués, il est indispensable que la France adopte une position claire et structurée. Ce positionnement doit reposer sur des objectifs ambitieux, une stratégie cohérente et des moyens à la hauteur des ambitions, en concertation étroite avec les autres États membres de l'Union européenne.



Acronymes



Acronymes

AAC	Autorisation d'Accès Compassionnel
AAP	Autorisation d'Accès Précoce
AIEA	Agence Internationale de l'Energie Atomique
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASNR	Autorité de Sureté Nucléaire et de Radioprotection
ARS	Agence régionale de santé
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CEPS	Comité Economique des Produits de Santé
CH	Centres hospitaliers
CHU	Centre hospitalo universitaire
CLCC	Centre de lutte contre le cancer
CNG	Centre National de Gestion
CNU	Conseil National des Universités
COFIL	Comité de pilotage
CRO	Contract Research Organisation
DME	Dossier du Médicament Expérimental
IPA	Infirmière de pratique avancée
ESPIC	Établissement de Santé Privé d'Intérêt Collectif
FST	Formation Spécialisée Transversale
HDJ	Hôpital de jour
HPLC	Chromatographie en phase liquide à Haute Performance
ILL	Institut Laue-Langevin
MERM	Manipulateur d'Electroradiologie Médicale
MRP	Médicament RadioPharmaceutique
OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Économiques
RIPH	Recherches Impliquant la Personne Humaine
RIV	Radiothérapie Interne Vectorisée
SFMN	Société Française de Médecine Nucléaire
TEMP	Tomographie d'Emission Monophotonique
SFPM	Société Française de Physique Médicale
SoFRa	Société Française de Radiopharmacie
INSTN	Institut National des Sciences et Techniques Nucléaires
DQPRM	Diplôme de Qualification en Physique Radiologique et Médicale
TEP	Tomographie par Émission de Positons



Liste des contributeurs au rapport



Liste des contributeurs au rapport



- BERTHET Cyril, Directeur des Opérations, Oncodesign Services, Dijon
- BOLOT Claire, Radiopharmacien au CHU de Lyon (GHE, HCL), co-pilote du GT Thérapie de la SoFRa
- BOUTHEMY Mathieu, Responsable des relations institutionnelles chez France Biotech
- Pr CACHIN Florent, Conseil National Professionnel de Médecine Nucléaire
- CARDUNER Olivier, Ambassadeur Association CerHom
- CHAIB Sarah, Radiopharmacien au CHU de Lyon (GHE,HCL)
- CHAMPION Laurence, médecin nucléaire, Institut Curie-site St-Cloud
- COLLIN Bertrand, Radiopharmacien - MCF HC-HDR, UFR des Sciences de Santé de Dijon (ICMUB UMR CNRS 6302 / BiosanD UMS INSERM 58) & Centre Georges-François Leclerc.
- DARDONVILLE Quentin, Responsable accès au marché régional, laboratoire Advanced Accelerator Applications Groupe Novartis
- DEBORDEAUX Frédéric, radiopharmacien au CHU de Bordeaux, vice-président de la SoFRa
- DELOR Dominique, Administrateur ANAMACaP (Association Nationale des Malades du Cancer de la Prostate)
- DIEUDONNE Arnaud, physicien médical au Centre Henri Becquerel, Rouen, vice-président de la SFPM
- DURUISSEAUX Michaël, Oncologue thoracique, PU, Directeur de l'Institut de Cancérologie des Hospices Civils de Lyon (HCL), responsable du COPIL RIV des HCL.
- Dr. GIRAUDET Anne-Laure, médecin nucléaire au Centre Léon Bérard, Lyon, responsable du comité RIV de la SFMN.
- GONZALEZ Eric, président de l'AFTMN, manipulateur en électroradiologie médicale et Personne Compétente en Radioprotection
- HADDAD Férid, Physicien nucléaire, PU, Nantes Université, GIP Arronax
- HAMMADI Akli, responsable du DES de Pharmacie Hospitalière option radiopharmacie à l'INSTN, CEA Saclay
- Pr HUGLO Damien, Conseil National Professionnel de Médecine Nucléaire
- HUILLARD Olivier, Oncologue Médical, Hôpital Cochin - Port Royal, AP-HP, Paris ; Co-fondateur et co-CEO chez Areltys
- LAMESA Chloé, Radiopharmacienne à l'Oncopôle-Claudius Regaud de Toulouse, Présidente de la SoFRa
- LE DHUIN Maxime Responsable Médical PSMA – France, Novartis AAA
- LETOURNEL Sophie, directrice stratégie, gouvernance et communication, Orano Med
- LIBESSART Marion, responsable de développement d'affaires CEA-RJH- à plusieurs mains avec d'autres collaborateurs du CEA (DES-DRF-INSTN)
- MACAREZ François, Directeur général, DIVERCHIM CDMO
- MAISONOBE Jacques-Antoine, physicien médical au Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris. Coordinateur de la section médecine nucléaire de la SFPM.
- MOYNAT Séverine, cadre supérieur de santé, présidente du CNPMM
- LASRI Mohamed, radiopharmacien, Centre O. Lambret Lille, membre du conseil d'administration de la SoFRa
- PHILIPOT, Ophélie, directrice de l'Institut de Cancérologie des HCL
- RICHARD Capucine, médecin nucléaire à l'Institut Curie, Saint-Cloud
- REYMOND Adrien, Directeur BD, Atonco
- SAS Nicolas, Physicien médical en médecine nucléaire, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand
- TANGUY Laurent, Responsable Partenariats et nouvelles applications en Médecine Nucléaire chez PMB-Alcen.
- VIEILLARD Thomas, Chargé d'affaires Publiques chez France Biotech
- VIGNAUD Sophie, Directrice des Affaires Publiques Laboratoire Advanced Accelerator Applications Groupe Novartis