



RÉPUBLIQUE
FRANÇAISE

Liberté
Égalité
Fraternité

IRSN
INSTITUT DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

COMMISSION D'ÉTHIQUE ET DE DÉONTOLOGIE

AVIS N°10 DU 22 MARS 2024

Objet : Aspects éthiques et déontologiques relatifs à l'étude Lu-PSMA-Dose

Le Directeur général de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire a saisi le 3 janvier 2024 la commission d'éthique et de déontologie (CED) de l'IRSN dans le but de bénéficier d'un avis quant au respect des règles d'éthique et de déontologie de l'étude multicentrique Lu-PSMA-Doseⁱ. Cette étude est rétrospective, observationnelle sur données déjà acquises, c'est-à-dire qu'elle est non interventionnelle car elle n'implique pas la personne humaine. Elle est également multicentrique en ce qu'elle concerne six centres partenaires français de lutte contre le cancer ainsi que leurs services de médecine nucléaire, pour la collecte de données et d'images médicales des patients retenus pour l'étude. Ces patients bénéficient d'un nouveau médicament radiopharmaceutiqueⁱⁱ dit de radiothérapie interne vectorisée. L'étude porte sur l'analyse des données dosimétriques et de suivi des effets cliniques et biologiques en relation avec la toxicité du produit, pour une cohorte de 50 patients par centre partenaire.

En vertu de la directive EURATOM 2013/59ⁱⁱⁱ transposée dans le code de la santé publique, est requise une évaluation de ces traitements en termes d'exposition des tissus et organes visés par les rayonnements ionisants et leur optimisation. L'objectif poursuivi est d'optimiser l'administration du traitement sur la base d'un calcul de dose de rayonnement absorbée pour chaque patient traité. L'Institut dispose des connaissances et des compétences requises pour piloter cette étude. Celle-ci met en application l'avis de l'Institut n°2019-00197^{iv} concernant le recueil des observations sur la note d'orientation de l'Autorité de sûreté nucléaire relative aux conditions d'utilisation du Lutétium 177 en médecine nucléaire, à savoir qu'« une valeur unique de débit de dose pourrait ne pas être adaptée à tous les médicaments radiopharmaceutiques marqués au Lutétium 177 et a fortiori à d'autres radionucléides en cas d'extension des recommandations ».

L'avis de la CED sur les aspects éthiques et déontologiques de l'étude Lu-PSMA-Dose est sollicité non seulement pour sa propre mise en œuvre, mais aussi pour déterminer les bonnes pratiques indispensables à la poursuite de telles études à l'Institut, et également afin d'en attester le respect des principes éthiques et déontologiques.

La saisine concerne le champ de l'éthique de la recherche pour lequel la Commission est compétente s'agissant des principes généraux. L'étude étant post-thérapeutique et ne comportant aucune interaction avec les patients, elle requiert un avis pris dans le respect de la proposition de charte^v des comités d'éthique de la recherche de la Fédération française des CER, inspirée d'un guide^{vi} du Conseil de l'Europe.

L'avis examine successivement les volets éthiques et déontologiques du protocole de l'étude rétrospective multicentrique Lu-PSMA-Dose, notamment en ce qui concerne la protection des données personnelles sensibles nécessaires à l'étude, et de la lettre d'information aux patients participant à l'étude telle que transmise au *Health Data Hub* lors du dépôt de celle-ci en vue de son référencement^{vii} au répertoire des projets. Il formule des recommandations visant à minimiser les risques éthiques et déontologiques potentiels des futures recherches conduites par l'Institut en tant que pilote, dans le domaine biomédical.

1. Le protocole de l'étude rétrospective multicentrique Lu-PSMA-Dose ne présente aucun élément contraire aux principes généraux d'éthique et de déontologie.

Ce protocole, pour lequel les accords de partenariat et de transfert de données avec les six centres partenaires sont encore en cours à la date d'adoption de l'avis, concerne la dosimétrie et le suivi des effets du radiomédicament [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 solution injectable/pour perfusion^{viii} pour lequel l'ASNM a délivré une autorisation temporaire d'utilisation^{ix} (ATU) en 2021. Cette autorisation a été suivie d'une autorisation de mise sur le marché et d'une autorisation d'accès précoce (AAP) en France depuis juillet 2022 pour les usages radiothérapeutiques, les usages compassionnels ayant été arrêtés en août 2023. Ce radiomédicament contient du ¹⁷⁷Lu de demi-vie égale à 6,647 j, pour le « traitement des *adultes* atteints d'un cancer de la prostate progressif, métastatique, résistant à la castration, exprimant l'antigène transmembranaire spécifique de la prostate (PSMA) et qui ont été traités par une chimiothérapie par taxane (pour les patients éligibles) et au moins une hormonothérapie dite de seconde génération ».

La justification de l'étude, qui ne comporte pas de bénéfice direct pour les patients mais qui pourrait aussi bénéficier aux patients traités à des stades moins avancés de la maladie, trouve sa licéité à la fois dans l'article 5 de la directive Euratom précitée en ce qui concerne les missions d'intérêt général poursuivies, et dans l'article 6 1e et 4^e du règlement général de protection des données^x en ce qui concerne le traitement des données à caractère personnel, dès lors que la pseudonymisation ou le chiffrement sont proposés. Le protocole précise en effet que les données requises seront transmises par les centres partenaires à l'IRSN après pseudonymisation par voie sécurisée, et stockées sur un serveur sécurisé et un conteneur chiffré.

La sélection des patients inclus dans l'étude Lu-PSMA-Dose et les protocoles dosimétriques retenus relèvent des centres partenaires, l'IRSN n'intervenant pas dans les critères d'inclusion et d'exclusion. A ce titre, l'IRSN pourrait être pris en défaut sur le plan éthique s'il s'avérait que certaines données sont issues de patients répondant aux critères de personnes privées de liberté sélectionnées par, et sous la responsabilité des centres partenaires.

La protection des personnes dans le cadre de cette étude est assurée par le fait qu'elle se situe hors loi « Jardé ». La recherche visée n'impliquant pas d'interventions sur des personnes humaines, les règles de protection strictes issues des dispositions de l'article L. 1121-1 du code de la santé publique, ne s'appliquent donc pas en l'espèce.

2. La lettre d'information aux patients participants est complète.

La finalité de l'usage des données de suivi de traitement des patients est ainsi présentée par la lettre d'information : « évaluer les relations entre les doses délivrées et les effets observés afin d'améliorer les connaissances scientifiques sur l'efficacité et la tolérance au traitement par ¹⁷⁷Lu-PSMA ». Elle est légitimée comme étant nécessaire à l'exécution d'une mission d'intérêt public (art. 6 al.1 point e du RGPD). Elle établit le caractère postérieur au traitement radiothérapeutique prévu dans le cadre de la prise en charge des patients, de l'utilisation des données et images les concernant. Elle explicite leur pseudonymisation et leur protection dans le transfert, le traitement et la conservation. Elle précise les droits d'accès, de rectification, de limitation ou d'effacement des données prévus aux articles 15 à 20 du RGPD.

La lettre d'information précise les autorisations obtenues des organismes réglementaires compétents pour l'étude. Il s'agit :

- de la déclaration du 6 juin 2023 à la CNIL référencée 2230305, concernant la procédure MR-4 « Recherches n'impliquant pas la personne humaine, études et évaluations dans le domaine de la santé ». L'étude étant observationnelle et rétrospective, elle n'exige pas l'acquisition de données supplémentaire de quelque nature que ce soit. Elle peut par conséquent relever de la procédure MR-4 de la CNIL, enregistrée par le délégué à la protection des données (*Data Protection Officer/DPO*) de l'IRSN ;

- et du dépôt à la Plateforme française de données de Santé (PDS) également appelée *Health Data Hub (HDH)* en vue du référencement parmi les études de santé en France, le 4 juillet 2023^{xi}. La lettre ne porte toutefois pas à la connaissance du patient l'incertitude^{xii} qui porte sur les garanties de sécurité en matière de conservation des données par le HDH.

Les informations pratiques pour utiliser la procédure de réclamation auprès de la CNIL sont signalées en fin de lettre d'information.

Quelques recommandations pour mieux anticiper et réduire les risques éthiques et déontologiques liés à la recherche biomédicale observationnelle conduite par l'IRSN

- *La présentation de l'étude dans la lettre d'information aux patients devrait être compréhensible par tous en évitant ou en explicitant les termes techniques.*

Il conviendrait dans la présentation de l'étude de séparer de manière claire et distincte la finalité et la légitimité de l'étude d'une part, en particulier lorsqu'elle ne présente pas de bénéfice direct pour le patient, et les aspects scientifiques que comporte l'étude d'autre part (contenu du dossier médical, nature des données, usage a posteriori des données et images collectées dans le cadre de la prise en charge, méthodes de calcul de dosimétrie, absence de thérapie ou de questionnaires additionnels s'agissant d'une étude observationnelle...).

Les termes employés devraient être aussi génériques que possibles et compréhensibles par tous les récipiendaires de la lettre.

- *Les personnes privées de liberté doivent être exclues des protocoles de recherche et les contrats entre l'IRSN et les centres partenaires devraient expliciter cette exclusion.*

La sélection et l'exclusion des personnes de la recherche relèvent de la responsabilité des centres de lutte contre le cancer partenaires. Ceux-ci devraient s'engager de façon contractuelle avec l'IRSN à exclure de l'étude toute donnée concernant des personnes privées de liberté. En effet, l'article 5 de la Convention européenne des droits de l'homme réunit sous cette appellation les personnes détenues pour des raisons de sécurité dans le cadre du système de justice pénale, mais aussi celles qui sont confinées pour des raisons de santé, par exemple, mais pas seulement, en vertu de la législation en matière de santé mentale. Le Conseil de l'Europe recommande, dans son guide cité supra, de ne pas autoriser la réalisation de la recherche sur des personnes entrant dans cette catégorie, sauf à prouver que leurs données sont absolument indispensables à la réalisation de l'objectif de la recherche et à la pertinence de l'analyse statistique.

La CED recommande d'expliciter cette exclusion dans ses documents, publications et communications, notamment ceux entrant dans le cadre de l'ouverture à la société.

- *La saisine de la commission pertinente en matière d'éthique de la recherche devrait intervenir avant la décision de lancer une étude à caractère biomédical, et intervenir à nouveau en cours de recherche en cas d'information importante.*

L'intérêt d'une anticipation des risques éthiques et déontologiques par la saisine de la commission pertinente pour l'éthique de la recherche tôt dans le processus de finalisation est de sécuriser, au-delà de la licéité, au mieux de l'état de l'art et des bonnes pratiques, les volets éthiques et déontologiques qui seront inclus dans le protocole de la recherche prévue, a fortiori s'il s'agit d'une étude multicentrique pour laquelle l'Institut est coordinateur.

Au cas particulier de l'étude Lu-PSMA-Dose, la Commission recommande de prévoir un suivi du projet de recherche en cours permettant de traiter toute information importante concernant la conduite des recherches ou ses conclusions et résultats. Ce suivi pourrait intervenir à tout moment à l'initiative du coordinateur de l'étude, ou par information ad hoc à mi-parcours.

- *L'usage des termes anonymisation et pseudonymisation doit être clarifié.*

La lettre d'information aux patients reste ambiguë en ce qu'elle informe de la *pseudonymisation* des données personnelles par le service de médecine nucléaire concerné d'une part, et de la garantie de l'*anonymat* préalable à la communication scientifique et médicale des résultats de l'étude d'autre part. Il conviendrait de clarifier l'emploi de ces deux termes dans l'information aux patients.

- *L'information aux patients devrait éviter de comporter des garanties qui dépassent dans leur formulation les garanties que l'Institut peut apporter au-delà de la mise en œuvre des meilleures pratiques à un état de l'art donné sur la sécurité des systèmes d'information utilisés pour le traitement des données de l'étude.*

Il convient de rappeler que si le protocole de l'étude indique qu'« il n'est prévu aucun transfert des données hors du cadre de l'Union européenne », il conviendrait de préciser « du fait de l'étude ». En effet, l'ANSM a déjà autorisé le bénéficiaire temporaire d'utilisation suivie de l'autorisation d'accès précoce en France pour le radiomédicament en question, à transférer les données personnelles sensibles des patients concernés hors de l'Union européenne, et dans le cas où les pays ne présentent pas de garanties suffisantes de protection des données, à utiliser des pratiques de groupe ou des clauses contractuelles validées par la Commission européenne.

- *Les protocoles d'études en recherches biomédicales comportant des radiomédicaments pourraient tirer profit de conventions avec le Centre régional de pharmacovigilance prévu par l'ANSM au cas par cas.*

S'agissant de l'étude Lu-PSMA-Dose, le CRPV de Rennes a été désigné par l'ANSM comme responsable du suivi national de pharmacovigilance du radiomédicament marqué au ¹⁷⁷Lu. Les échanges d'information prévus par cette convention pourraient contribuer à éclairer et à fiabiliser tant les analyses que les résultats de l'étude. Dans la recherche des éléments de contexte relatifs aux données et images transmises à l'Institut, il serait aussi utile de recueillir les alertes externes relatives aux surdoses et autres anomalies constatées à l'occasion du parcours de traitement radiothérapeutique pouvant se refléter dans les données transmises. Une bonne pratique émergente dans le domaine des biotechnologies consiste à ouvrir en première page du site internet des entreprises à l'origine des radiomédicaments, un canal de lanceur d'alerte utilisable directement. Une telle pratique complèterait utilement le dispositif de pharmacovigilance. L'Institut s'étant engagé dans sa charte d'éthique et de déontologie à tenir compte des lanceurs d'alertes externes, il serait fondé dans l'étude en question et pour les suivantes, à inclure les informations correspondantes.

- *Le maintien de la fonction de comité d'éthique de la recherche devrait être garanti dans la durée par la gouvernance de la radioprotection et de la sûreté nucléaire.*

Quelles que soient les modalités futures d'organisation de la gouvernance de la radioprotection et de la sûreté nucléaire en France, la recherche en coopération avec l'expertise en matière biomédicale et de dosimétrie à l'Institut doit pouvoir s'appuyer sur un recours à une commission compétente en matière d'éthique de la recherche, dans la durée correspondant aux études concernées, et selon des modalités conformes aux meilleures pratiques telles que validées et reconnues par les institutions internationales du domaine

(Euratom, UE dans son programme commun de recherche, innovation et développement, son CCR-JRC, l'AIEA, le COE, ...).

En conclusion, la CED considère que l'étude Lu-PSMA-Dose ne présente pas de risque significatif d'atteinte aux principes d'éthique ou de déontologie étant donné l'attention portée à ces aspects dans le protocole et ce, dès la préparation de l'étude. Elle ne comporte aucune atteinte aux droits et à la dignité des patients.

La commission considère que le caractère multicentrique est une condition de qualité de l'étude : étant donné que l'application des développements de l'étude Lu-PSMA-Dose à la pratique clinique vise à améliorer avec le médicament radiopharmaceutique les résultats des futurs traitements des patients atteints de cancers métastatiques de la prostate tout en limitant les effets indésirables, il serait considéré comme non éthique de ne pas rechercher le recueil d'un maximum de données pertinentes, rendu possible uniquement par une étude multicentrique.

Pour ces raisons, la Commission émet un avis favorable à l'étude Lu-PSMA-Dose.

Des améliorations apparues à l'examen de l'étude sont cependant envisageables, d'une part dans le cadre des conventions restant à signer entre l'Institut et les centres partenaires, d'autre part dans la perspective d'études similaires à venir étant donné l'émergence d'innovations dans le domaine de la radiothérapie interne vectorisée et l'adaptation aux individus des doses absorbées sur la base de méthodes de calcul dosimétrique permettant une meilleure optimisation. À cet égard, l'étude du radiomédicament marqué au ¹⁷⁷Lu peut être considérée comme le précurseur d'un nouveau champ de recherche en radioprotection pour l'Institut.

Délibéré et adopté à l'unanimité le 22 mars 2024 par Françoise ROURE, présidente de la Commission, Lionel BOURDON, Raja CHATILA, Marc CLEMENT, Alexandra LANGLAIS, Mauricette STEINFELDER et Eric VINDIMIAN, membres.

Références

ⁱ Il s'agit de l'étude post-thérapeutique de données relatives au traitement d'adultes atteints d'un cancer de la prostate, par radiomédicament Lutétium 177 (Lu), exprimant l'antigène transmembranaire spécifique de la prostate (PSMA).

ⁱⁱ Références de l'essai clinique VISION : Sartor et al. 2021. 'Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer', *New England Journal of Medicine* 385 (12) : 1091–1103.
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2107322>

ⁱⁱⁱ Directive Euratom 2013/59 du 5 décembre 2013 fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire contre les dangers résultant de l'exposition aux rayonnements ionisants, notamment son article 5 bis relatif aux principes généraux de radioprotection et l'optimisation des doses individuelles ainsi que l'art. 56 l'optimisation des actes radio-diagnostiques et radiothérapeutiques « en tenant compte du fait que les doses pour les volumes et tissus autres que ceux de la cible sont maintenues au niveau le plus faible qu'il soit raisonnablement possible d'atteindre tout en étant conformes à l'objectif radiothérapeutique de l'exposition ». <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013L0059>

^{iv} <https://www.irsn.fr/sites/default/files/documents/expertise/avis/2019/Avis-IRSN-2019-00197.pdf>

^v Charte-type proposée pour la création d'un comité d'éthique de la recherche par la Fédération française des comités d'éthique de la recherche

https://www.federation-cer.fr/media-files/28418/proposition-de-charte_juin-2020_v4_doc-6.docx

^{vi} Guide à l'intention des membres des comités d'éthique de la recherche adopté par le groupe de spécialistes sur la recherche biomédicale du Conseil de l'Europe (CDBI-CO-GT2) sous l'autorité de son comité directeur pour la bioéthique (CDBI). COE, Décembre 2018, 60 p.

<https://rm.coe.int/1680307e6e>

^{vii} Health Data Hub référence du projet N° F20230707151553 : Estimation post-thérapeutique de la dose pour les traitements avec le 177Lu-PSMA des cancers métastatiques de la prostate résistants à la castration.

<https://www.health-data-hub.fr/projets/estimation-post-therapeutique-de-la-dose-pour-les-traitements-avec-le-177lu-psma-des>

^{viii} ANSM <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/177lu-lu-psma-617-solution-injectable-pour-perfusion>

^{ix} Protocole d'autorisation temporaire d'utilisation de l'ANSM

<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/02/20211130-atuc-lutecium-177lu-put.pdf>

^x <https://www.cnil.fr/fr/reglement-europeen-protection-donnees/chapitre2#Article6> et pour le Règlement UE 2016/679 :

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R0679>

^{xi} Dépôt de l'étude au *Health Data Hub* : <https://www.health-data-hub.fr/projets/estimation-post-therapeutique-de-la-dose-pour-les-traitements-avec-le-177lu-psma-des>

^{xii} Note d'étape sur le *Health Data Hub*, les entrepôts de données de santé et les questions éthiques posées par la collecte et le traitement des données de santé dites « massives ». Comité d'éthique de l'INSERM, janvier 2022, 36 p.

<https://inserm.hal.science/inserm-03533863/file/CEI%20GT%20HDH-DSM%20Note%20Etape%20Janvier2022.pdf>