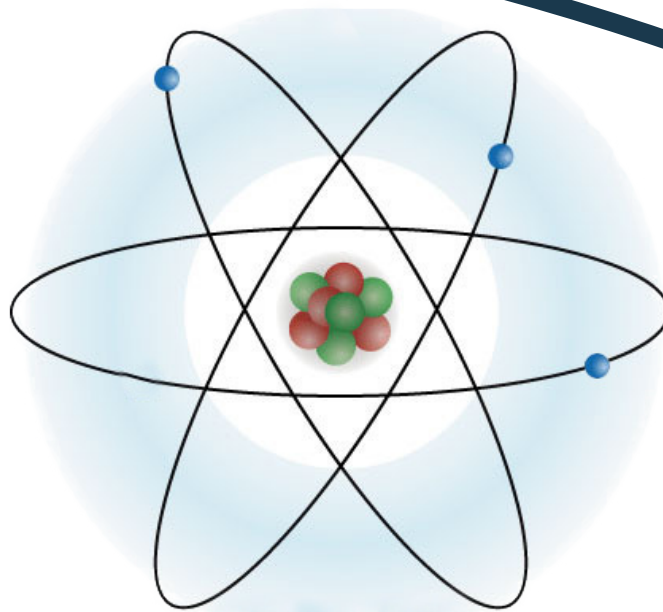




Autres produits radiopharmaceutiques pour l'imagerie médicale

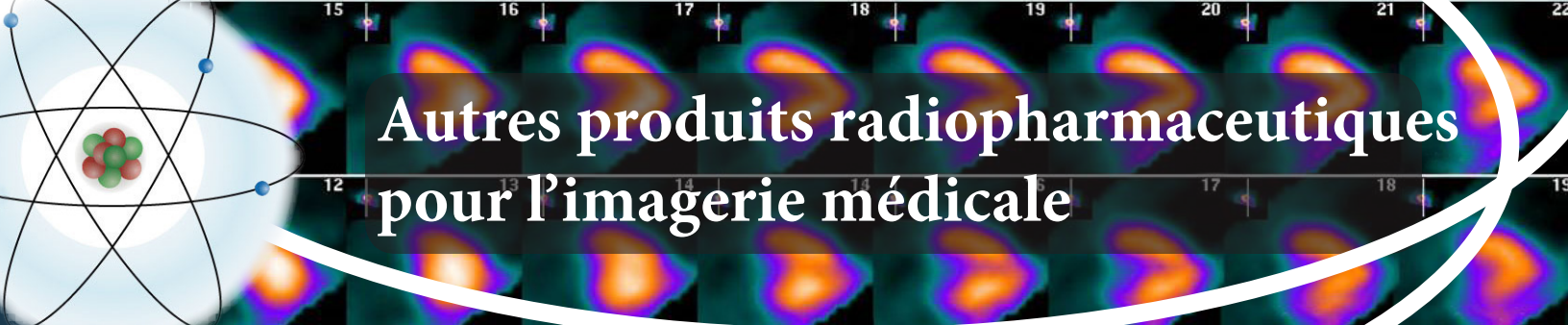
Survol et résultats



Instituts de recherche
en santé du Canada

Canadian Institutes
of Health Research

Canada



Autres produits radiopharmaceutiques pour l'imagerie médicale

Contexte

L'imagerie médicale est l'un des domaines de la médecine dans lequel on observe les développements les plus rapides. La mise au point de modalités d'imagerie, d'agents de contraste, de sondes moléculaires et de produits radiopharmaceutiques à la fois nouveaux et innovants a grandement amélioré notre capacité d'étudier la structure et la fonction biologiques chez des sujets bien portants et des sujets malades, et continue de contribuer à l'évolution des soins médicaux. Les technologies d'imagerie qui nécessitent l'utilisation de produits radiopharmaceutiques, par exemple la tomographie par émission de positons (TEP) et la tomographie par émission monophotonique (TEMP) font partie du domaine de la médecine nucléaire. Cette sous-spécialité ne constitue qu'une petite partie de l'imagerie médicale, mais elle est essentielle. Le nombre d'actes de médecine nucléaire est estimé chaque année au Canada à 1,5 million, dont plus de 80 % dépendent de produits radiopharmaceutiques marqués au technétium 99m (Tc 99m). Le Tc 99m est produit à partir du molybdène 99 (Mo 99) à l'aide de générateurs fabriqués par seulement deux entreprises en Amérique du Nord : Covidien et Lantheus. L'approvisionnement mondial actuel de Tc 99m est particulièrement fragile, puisqu'il dépend du bon fonctionnement d'une poignée de réacteurs nucléaires vieillissants qui produisent le Mo 99. Environ 20 % de l'approvisionnement mondial de Mo 99 est produit au Canada, au réacteur national de recherche universel (NRU) de Chalk River. Bien que d'autres technologies permettant de produire le Mo 99 et son dérivé médical, le Tc 99m, sans avoir recours à un réacteur soient connues depuis plusieurs années, elles n'ont jamais été commercialisées en raison de l'abondance de réacteurs nucléaires partout dans le monde.

Défis en matière de santé

La fermeture d'urgence du réacteur NRU en 2007 a considérablement perturbé l'approvisionnement en molybdène 99 et a entraîné l'annulation d'un grand nombre d'actes médicaux en raison de la pénurie de Tc 99m. Même si la fermeture du réacteur a été relativement brève, la crise a exposé la fragilité de la chaîne d'approvisionnement en molybdène 99. Le deuxième arrêt du réacteur NRU en 2009 a entraîné une interruption dramatique de la production, ce qui a posé un grave problème pour le système de santé en raison de la difficulté à trouver des produits radiopharmaceutiques marqués au Tc 99m. L'incertitude persistante touchant l'approvisionnement en isotopes médicaux, surtout en Tc 99m, a poussé les milieux de la recherche clinique et biomédicale à chercher d'autres façons de produire le Tc 99m nécessaire aux diagnostics et aux soins cliniques, ainsi qu'à évaluer le potentiel d'isotopes médicaux de rechange pour remplacer le Tc-99m comme premier marqueur radioactif pour certaines interventions cliniques.



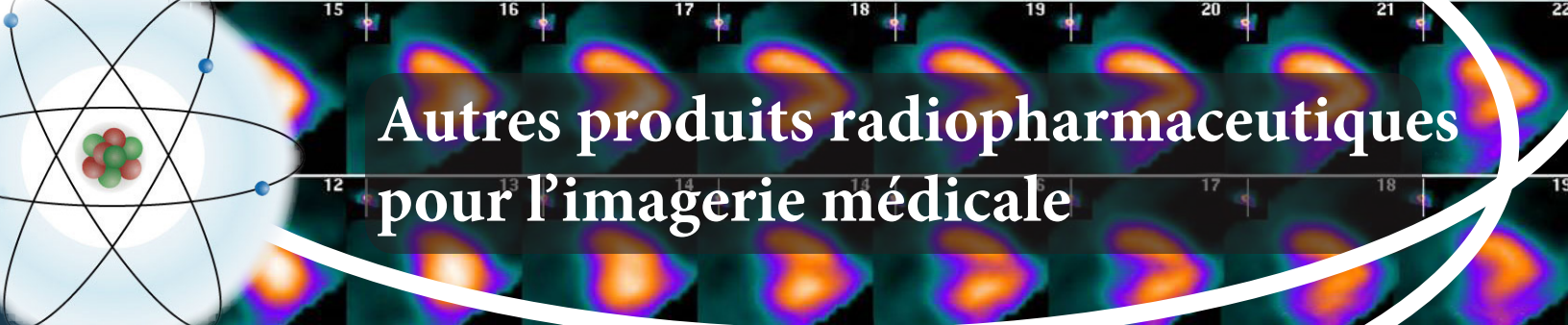
© Sa Majesté la Reine du chef du Canada (2012)

N° de cat. MR4-14/2012F (papier)

ISBN 978-1-100-99522-9

N° de cat. MR4-14/2012F-PDF

ISBN 978-1-100-99523-6



Autres produits radiopharmaceutiques pour l'imagerie médicale

Réaction du milieu de la recherche

En juin 2009, les IRSC ont pris la tête de la réaction du milieu de la recherche à la crise engendrée par la pénurie de Tc 99m et, en collaboration avec un groupe consultatif d'experts sur les produits radiopharmaceutiques de Santé Canada, ont lancé conjointement avec le Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie (CRSNG) un appel de demandes (AD) intitulé « Subvention de fonctionnement : autres produits pharmaceutiques pour l'imagerie médicale », comprenant un investissement total de six millions de dollars sur deux ans. L'initiative était appuyée par six instituts des IRSC soit :

- l'Institut du cancer;
- l'Institut de la santé circulatoire et respiratoire;
- l'Institut des maladies infectieuses et immunitaires;
- l'Institut de l'appareil locomoteur et de l'arthrite;
- l'Institut des neurosciences, de la santé mentale et des toxicomanies;
- l'Institut de la nutrition, du métabolisme et du diabète

Cet appel de demandes visait à donner l'impulsion nécessaire à court terme afin d'accélérer le développement de techniques pour remplacer les produits radiopharmaceutiques marqués au Tc 99m, fabriqués par réacteurs et utilisés pour la TEP et la TEMP, surtout les produits radiopharmaceutiques pour lesquels il n'existait aucune solution de rechange viable pour les applications cliniques.

Les objectifs de cet appel de demandes étaient de :

- » faire progresser la recherche sur les nouveaux moyens de production de radionucléides cliniquement viables d'origine non nucléaire à base de technétium et rendre ces moyens accessibles en clinique le plus rapidement possible;
- » faire progresser la recherche sur le développement de nouveaux produits radiopharmaceutiques pour la TEP et la TEMP qui pourraient remplacer ceux qui sont marqués au Tc 99m dans certaines méthodes d'imagerie et qui peuvent être radiomarqués à l'aide d'un produit d'origine non nucléaire;
- » accélérer la production et l'essai de traceurs radiomarqués potentiellement utilisables dans le cadre d'études cliniques visant à valider de nouveaux produits avant la fin de la période de subvention de deux ans

Étant donné que la pénurie de Tc 99m destiné à des interventions médicales essentielles est grave et risque de perdurer, et qu'il est urgent de trouver des solutions pour répondre aux besoins non comblés en matière de santé, les IRSC et le CRSNG ont apporté plusieurs modifications novatrices au processus de financement habituel. D'abord, le processus de demande pour les AD des IRSC a été accéléré de façon significative afin que le versement des fonds et le début des travaux de recherche aient lieu rapidement. De plus, le plafond de financement pour les subventions individuelles a été éliminé afin que les candidats puissent demander les fonds nécessaires pour atteindre les objectifs de l'AD sans la contrainte d'une limite supérieure arbitraire. En tout, 19 demandes ont été présentées à la suite de cet AD, dont 7 ont été financées. Des montants de 430 000 \$ à 1,3 million de dollars répartis sur deux ans ont été alloués pour chaque projet, ce qui illustre clairement la liberté laissée aux chercheurs de demander les fonds qu'ils jugeaient nécessaires à leurs projets.

Autres produits radiopharmaceutiques pour l'imagerie médicale

Résultats de recherche

Deux ans seulement après le début du financement de la recherche, les sept projets ont obtenu des résultats impressionnants et proposent des solutions de rechange viables à la production par réacteurs nucléaires des isotopes médicaux nécessaires à la pratique clinique courante.

Chercheur principal désigné (CPD)	Cochercheurs principaux	Établissement d'accueil du CPD	Titre du projet	Financement sur deux ans
François Bénard 	Thomas J. Ruth Edouard Asselin Paul Schaffer Stefan Zeisler Frank Wuest Anna Celler Steve McQuarrie Eric Turcotte Brigitte Guérin Mike Kovacs	British Columbia Cancer Agency	Production par cyclotron de radio-isotopes du technétium	1 304 396 \$

Défis en matière de recherche : L'objectif de cette équipe était de déterminer si le Tc 99m généré par cyclotron pouvait être produit de façon automatisée, efficiente et économique afin d'obtenir un produit radiopharmaceutique sécuritaire à utiliser sur l'être humain et équivalent ou supérieur à l'isotope actuel produit par générateur.

Résultats de recherche : Les données initiales sur la faisabilité de la méthode ont permis à cette grande équipe multidisciplinaire de physiciens, d'ingénieurs, de chimistes nucléaires, de radiochimistes et de médecins provenant de quatre universités situées dans quatre provinces différentes d'obtenir 16 millions de dollars supplémentaires du Programme de contribution financière à la production d'isotopes ne nécessitant pas de réacteur (PCF), lancé en 2010 par Ressources naturelles Canada (RNCAN) dans le cadre de l'Initiative d'approvisionnement en isotopes du gouvernement fédéral. Grâce aux deux sources de financement, l'équipe a montré qu'il était possible de produire à l'aide des cyclotrons à usage médical actuels des quantités de Tc 99m de qualité supérieure suffisantes pour permettre à des villes de taille moyenne et même à de grandes zones métropolitaines de subvenir à leurs propres besoins. L'équipe a élaboré des systèmes pratiques à rendement élevé pour tous les types de cyclotrons à usage médical, y compris les cyclotrons autobloqués, avec lesquels il est particulièrement difficile de travailler sur des cibles solides. La production par cyclotron semble économiquement concurrentielle, et le Tc 99m produit à l'aide de ces dispositifs peut sans problème entrer dans la composition des trousseaux radiopharmaceutiques marqués au Tc. L'équipe a accompli une première mondiale en produisant du Tc à l'aide d'un cyclotron General Electric (GE). Comme près de la moitié des cyclotrons en Amérique du Nord sont de marque GE, des cyclotrons qui produisent actuellement des isotopes pour la TEP pourraient facilement être modifiés pour produire du Tc 99m de qualité supérieure. L'équipe dispose à présent d'un système complet et pratique de production de Tc 99m à l'aide de cyclotrons à usage médical, qui pourra être mis en œuvre dans d'autres centres. Cette technologie est désormais prête à être utilisée pour des applications cliniques et à être intégrée aux soins courants des patients, ce qui permettra aux hôpitaux d'économiser du temps et de l'argent, ainsi que de réduire le temps d'attente des patients pour des tests diagnostiques essentiels.

Autres produits radiopharmaceutiques pour l'imagerie médicale

Chercheur principal désigné (CPD)	Cochercheurs principaux	Établissement d'accueil du CPD	Titre du projet	Financement sur deux ans
Robert deKemp 	Robert Beanlands George Wells Philippe Pibarot Eric Turcotte Karen Gulenchyn Gerald Wisenberg J-C. Tardiff F. Harel D. Coyle	Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa	Rubidium 82 : radiopharmaceutique de rechange pour l'imagerie myocardique (Rb-ARMI)	1 121 700 \$

Défis en matière de recherche : Les maladies cardiovasculaires sont toujours la cause principale de décès au Canada. Or, environ 50 % du Tc 99m utilisé en médecine nucléaire sert au diagnostic de coronaropathies. Cette équipe de recherche s'est donc donné pour but de déterminer si un autre isotope qui n'est pas produit par des réacteurs nucléaires, comme le rubidium 82 (Rb 82), pourrait remplacer le Tc 99m actuellement utilisé dans la pratique clinique courante.

Résultats de recherche : Cette équipe multidisciplinaire, qui met à contribution huit établissements de recherche et centres cliniques en imagerie de l'Ontario, du Québec et de l'Alberta, a montré que la TEP au Rb était une solution de remplacement suffisamment précise et rentable à la TEMP au Tc 99m, et qu'elle pourrait facilement être utilisée dans plusieurs établissements canadiens pour le diagnostic et le traitement des coronaropathies. Un recours plus fréquent au Rb pourrait réduire la demande de Tc 99m de 10 à 40 % et améliorer la qualité des normes de soins pour plusieurs Canadiens présentant un risque de cardiopathies. L'équipe a déjà terminé les étapes de l'assurance qualité et de la normalisation de la TEP de perfusion myocardique à « faible dose » de Rb dans sept des centres participants. L'équipe a également comparé la TEP au Rb non effractive à la coronarographie effractive, qui est considérée comme la technique de référence, et les premiers résultats indiquent que la TEP de perfusion myocardique au Rb a un degré d'exactitude d'environ 90 % pour la détection de coronaropathies obstructives et engendre des coûts considérablement réduits en comparaison avec les méthodes précédentes. L'utilisation du Rb 82, combinée à des techniques avancées de TEP, semble significativement plus précise et nécessite des doses de radiation de cinq à dix fois inférieures aux méthodes conventionnelles de TEMP au technétium ou au thallium. Des essais cliniques visant à comparer la valeur prédictive de la TEP au Rb à celle des technologies conventionnelles sont en cours. Deux brevets américains ont été obtenus, et l'équipe a accordé une licence à son partenaire, DRAXimage inc. Une étape importante a été franchie en septembre 2011, lorsque le produit commercialisé pour le générateur de Rb 82, Ruby FillMC (Jubilant DRAXimage inc., Kirkland [Québec]) a reçu un « avis de conformité » de Santé Canada. Ce produit devrait arriver sur le marché canadien plus tard cette année, et aux États-Unis et en Europe l'an prochain.

Autres produits radiopharmaceutiques pour l'imagerie médicale

Chercheur principal désigné (CPD)	Cochercheurs principaux	Établissement d'accueil du CPD	Titre du projet	Financement sur deux ans
	François Bénard	Université de la Colombie-Britannique	Remplacement de microagrégats d'albumine marquée au Tc 99m par des microsphères biodégradables marquées au Ga 68 pour l'imagerie de la perfusion pulmonaire	428 594 \$
	Don Brooks François Bénard		Substitution d'hématies marquées au Tc 99m par un polyglycérol marqué au Ga 68 pour la ventriculographie isotopique	445 437 \$

Défis en matière de recherche : Urs Hafeli a reçu des fonds destinés à deux projets distincts axés sur la recherche d'un produit de remplacement du Tc 99m comme premier choix d'agent pour les techniques suivantes : i) l'imagerie de perfusion pulmonaire pour le diagnostic de pneumopathies (macroagrégats d'albumine marquée au Tc 99m); ii) l'imagerie cardiaque pour l'évaluation de la fonction ventriculaire (hématies marquées au Tc 99m).

Résultats de recherche : Les résultats expérimentaux obtenus lors de l'étude de perfusion pulmonaire sont prometteurs et plusieurs obstacles ont été surmontés en ce qui concerne la production de microsphères de synthèse biodégradables qui seront marquées au gallium 68 (Ga 68), isotope de TEP produit sans réacteur qui remplacera les particules d'albumine marquées au Tc 99m employées pour la TEMP, qui sont la norme actuelle. Une nouvelle technologie de laboratoire sur puce récemment mise au point par ce groupe permettra bientôt d'effectuer des tests de toxicité et des essais cliniques préliminaires avec le nouveau produit. Si les essais sont concluants, cette nouvelle technologie éliminera le besoin de Tc 99m pour cette intervention médicale et aura comme avantage supplémentaire d'éliminer les risques de contamination associés à l'utilisation de produits sanguins (albumine). Par ailleurs, l'homogénéité de la taille des microsphères de synthèse permettra d'éviter certains des effets potentiellement toxiques des microagrégats d'albumine chez les patients atteints de pneumopathies graves.

Dans le cadre de l'étude sur l'imagerie cardiaque, le Ga 68 sera couplé à un polymère de polyglycérol biocompatible (Ga 68 HPG) et remplacera les globules rouges marqués au Tc 99m. Ce nouveau produit radiopharmaceutique pour la TEP est plus facile et plus rapide à préparer et à utiliser que le produit actuel, ne nécessite aucune manipulation de sang et ne crée pas d'interactions médicamenteuses avec les produits chimiothérapeutiques. In vivo, le Ga 68 HPG se comporte comme prévu, et il a été observé qu'il était complètement non toxique chez des modèles animaux. Par ailleurs, le nouveau réactif est actif au tiers de la dose d'irradiation générée par le Tc 99m actuellement utilisé. Il a déjà passé les tests de toxicologie et de sécurité sur les animaux exigés par Santé Canada et sera bientôt soumis aux essais cliniques de phase 0 sur des sujets humains. La mise en application de cette technologie permettra de simplifier la ventriculographie isotopique pour les cliniciens, puisque les trois interventions utilisées en ce moment seront remplacées par une seule, et offrira une solution sécuritaire et efficace qui diminuera de façon significative le temps d'attente des patients et les interactions médicamenteuses potentielles.

Autres produits radiopharmaceutiques pour l'imagerie médicale

Chercheur principal désigné (CPD)	Cochercheurs principaux	Établissement d'accueil du CPD	Titre du projet	Financement sur deux ans
Terrence Ruddy 	Corinne Bensimon Pasan Fernando Lihui Wei R. Glenn Wells	Université d'Ottawa	Roténone radiomarquée à l'iode-123 pour la TEMP de perfusion myocardique	1 053 521 \$

Défis en matière de recherche : Pour tous les patients avec des cas présumés ou connus de coronaropathies, l'imagerie de perfusion myocardique au Tc 99m est une intervention économique qui a fait ses preuves. En fait, cette intervention monopolise actuellement plus de la moitié de tout le Tc 99m utilisé en médecine nucléaire. Le défi est donc de déterminer si les produits radiopharmaceutiques marqués au Tc 99m utilisés actuellement peuvent être remplacés. Les radiomarqueurs pour l'imagerie de perfusion myocardique pourraient-ils être marqués à l'aide d'un autre isotope, l'iode 123 (I 123), dont la production ne requiert pas de réacteur?

Résultats de recherche : En un peu plus de deux ans, cette équipe a réussi à passer de l'étape du concept à la demande de brevet et commencera les essais cliniques de phase 1 en mai 2012. Un nouveau radiomarqueur pour la TEMP de perfusion, un dérivé iodé (I 123) de la roténone, CMICE 13, a été mis au point et validé dans des modèles animaux et s'est révélé supérieur aux marqueurs habituels au Tc 99m. Le processus de fabrication du nouveau marqueur est fiable et relativement simple, et il présente un rendement, un taux de pureté et une stabilité convenables. Des études de toxicologie sur les animaux ont été effectuées en préparation des essais cliniques de phase 1. L'équipe a réussi à fabriquer un produit radiopharmaceutique marqué à l'I-123 (demande de brevet déposée) pour la TEMP de perfusion myocardique dont l'absorption par le myocarde est élevée par rapport au débit sanguin, dont la synthèse ne nécessite pas de réacteur nucléaire, qui a le potentiel d'être produit de façon fiable et qui serait facilement disponible partout au Canada.

Autres produits radiopharmaceutiques pour l'imagerie médicale

Chercheur principal désigné (CPD)	Cochercheurs principaux	Établissement d'accueil du CPD	Titre du projet	Financement sur deux ans
John Valliant 	Gregory Pond Karen Gulenchyn Anne Goodbody Travis Besanger Karin Stephenson	Université McMaster	Formulation et essai clinique de l'iodohippuran marqué à l'iode 123 comme solution de rechange au MAG3 marqué au Tc 99m pour l'évaluation de la fonction rénale chez les personnes atteintes de maladie rénale	477 826 \$

Défis en matière de recherche : Depuis 1986, le mercaptoacétyltriglycine (MAG3) marqué au Tc 99m est d'utilisation clinique courante en scintigraphie rénale. Il permet d'obtenir de bons renseignements diagnostiques sur la structure et la fonction rénales. L'équipe de recherche s'est donné pour objectif de développer un autre agent d'imagerie rénale, l'I 123 o iodohippurate (I 123 OIH) comme produit de rechange au MAG3 marqué au Tc 99m pour les patients possiblement atteints de maladie rénale.

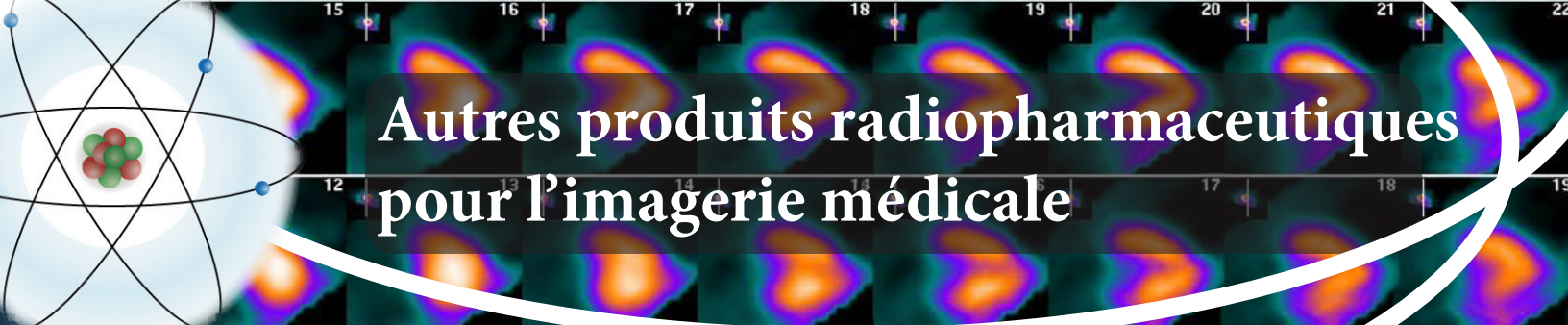
Résultats de recherche : L'équipe a réussi à mettre sur pied une trousse de préparation du nouvel agent d'imagerie pour son utilisation clinique. Fabriquée selon un processus bien maîtrisé, la trousse contient des réactifs reproductibles et stables; sa durée de vie provisoire est de six mois, à 25 °C. Une trousse liquide comprenant deux flacons a été mise au point pour synthétiser le nouveau produit radiopharmaceutique, l'I 123 OIH. Jusqu'à maintenant, l'I 123 OIH produit à l'aide de la trousse a une bonne pureté radiochimique, une faible variabilité et une durée de vie de 24 heures à 15 30 °C. Un protocole d'essais cliniques a déjà été approuvé sous condition par Santé Canada, et les approbations réglementaires et éthiques pour l'évaluation du nouveau produit sur des sujets humains ont été demandées. Une demande d'essai clinique est en préparation; l'approbation devrait être obtenue au printemps 2012.

Autres produits radiopharmaceutiques pour l'imagerie médicale

Chercheur principal désigné (CPD)	Cochercheurs principaux	Établissement d'accueil du CPD	Titre du projet	Financement sur deux ans
Pamela L Zabel 	Muriel Brackstone Irina Rachinsky Rob Stodilka	London Health Sciences Centre Res. Inc. (Ont.)	Réduction de 70 à 90 % du Tc 99m nécessaire pour la lymphoscintigraphie du cancer du sein	541 339 \$

Défis en matière de recherche : Dans les cas de cancer du sein, la propagation de la tumeur au nœud lymphatique sentinelle (celui qui reçoit le liquide lymphatique provenant d'une tumeur primaire) est un facteur pronostique important avec une bonne valeur prédictive. Si le marqueur radioactif est emprisonné de façon efficiente dans le premier ou les deux premiers nœuds lymphatiques sentinelles, une chirurgie moins effractive sera nécessaire; ainsi, les risques de complications seront diminués par rapport à la dissection de plusieurs nœuds lymphatiques. Les pratiques actuelles nécessitent l'utilisation de Tc 99m lié au soufre colloïdal. Cependant, l'utilisation de ce produit nécessite une étape de filtration qui entraîne une perte de radioactivité de 70 à 90 %. Avec la pénurie de Tc 99m, il s'agit d'un inconvénient important. Il devient donc essentiel de trouver un marqueur au Tc 99m pour lequel aucune filtration n'est nécessaire afin d'assurer un usage optimal du Tc 99m existant.

Résultats de recherche : Cette équipe a mis au point et fait breveter un colloïde de rhénium-cystéine (CRC) marqué au Tc 99m de taille optimale pour la détection dans les nœuds lymphatiques, et ne nécessitant pas de filtration, ce qui permet de conserver la radioactivité et d'éviter le gaspillage d'une ressource précieuse. À l'examen de données provenant de 1 205 patientes atteintes de cancer du sein, il a été montré que le CRC marqué au Tc 99m était également efficace pour identifier les nœuds lymphatiques sentinelles, était mieux piégé dans les nœuds lymphatiques primaires et présentait moins de fuites au-delà des premiers relais ganglionnaires. La fabrication du produit par contrat a été effectuée conformément aux BPF et Santé Canada a approuvé les demandes d'essais cliniques pour 4 tests diagnostiques distincts chez 1 000 patientes. L'équipe est actuellement à la recherche d'un partenaire commercial dans le but de perfectionner la fabrication conformément aux BPF et de collaborer pour les essais cliniques visant à faire de cet agent prometteur un produit d'utilisation clinique courante.



Autres produits radiopharmaceutiques pour l'imagerie médicale

Application en milieu clinique :

Réseau d'essais cliniques en imagerie médicale du Canada (MITNEC)

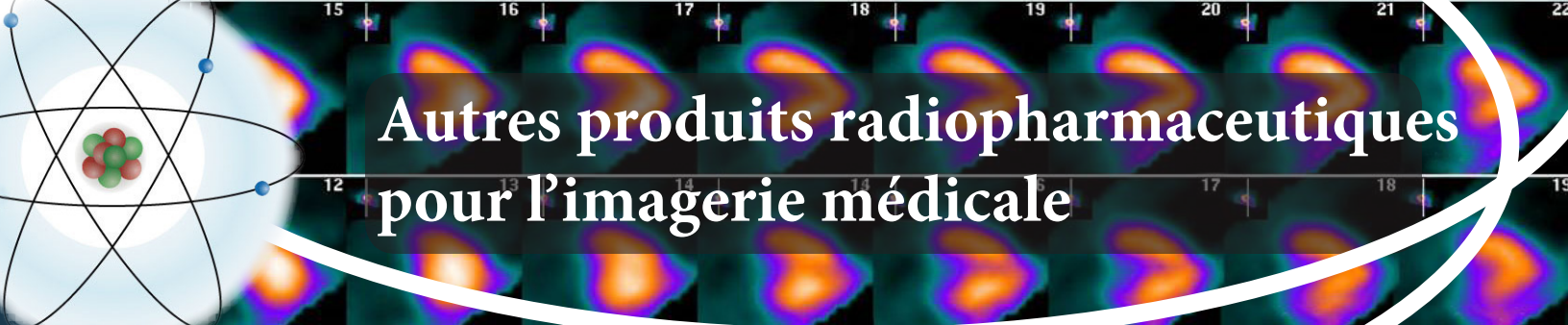
Dans le cadre de l'Initiative d'approvisionnement en isotopes du gouvernement fédéral, les IRSC ont reçu 10 millions de dollars sur deux ans afin d'établir un réseau d'essais cliniques en imagerie médicale qui aurait comme premier objectif d'évaluer l'utilité clinique des nouveaux produits marqués au Tc et des marqueurs radioactifs de remplacement produits dans le cadre de projets comme ceux présentés ci-dessus. Après le lancement d'un appel de demandes en juillet 2010 et une évaluation par les pairs concluante réalisée par un groupe d'experts internationaux, le MITNEC a obtenu du financement au début de 2011. À court terme, le MITNEC aidera à la coordination des essais cliniques en imagerie et permettra l'évaluation en milieu clinique de marqueurs radioactifs nouveaux ou améliorés ainsi que leur intégration aux soins courants prodigués aux patients. L'objectif à long terme est d'établir un réseau national durable d'essais cliniques en imagerie qui offrira une plateforme clinique pour la recherche dans le domaine au Canada.

Maintenant que le MITNEC est pleinement fonctionnel, il promet d'être une ressource inestimable pour les équipes financées dans le cadre de l'initiative Autres produits pharmaceutiques pour l'imagerie médicale. Le MITNEC facilitera la tenue d'essais cliniques multicentriques qui permettront l'approbation de nouveaux produits radiopharmaceutiques par Santé Canada ainsi que leur utilisation subséquente dans la pratique clinique. Les sites de Sherbrooke et de Vancouver, qui participent au projet dirigé par François Bénard, coordonnent déjà par l'intermédiaire du MITNEC les essais qu'ils effectuent sur les marqueurs produits par leurs cyclotrons. Le groupe albertain de l'équipe espère faire de même avec sa méthode de purification du Tc 99m par résine ABEC après ses essais pilotes sur 30 patients qui subiront une scintigraphie au Tc 99m de tout le corps dans le cadre d'une évaluation de leur cancer de la thyroïde. De même, l'équipe du projet dirigé par Robert deKemp travaille avec le MITNEC dans le but de permettre un suivi clinique des 6 000 patients de TEP et de TEMP six mois, puis deux ans après la TEP au Rb afin de comparer les valeurs prédictives de la TEP au Rb 82 à celles de la TEMP traditionnelle de perfusion myocardique au Tc 99m et au thallium.

Résultats économiques : possibilités de commercialisation

Le gouvernement canadien a annoncé que les réacteurs nucléaires de Chalk River, notre source actuelle de Mo 99 servant à produire du Tc 99m de qualité clinique, seront fermés en 2016. L'idée d'éliminer l'uranium hautement enrichi (UHE) du processus de production des radionucléides médicaux est maintenant acceptée par la plupart des gouvernements du monde. L'industrie des réacteurs, y compris Lantheus et Covidien, dont les filiales nord américaines fabriquent actuellement les générateurs au Mo 99 produisant du Tc 99m au Canada, travaille à la validation du remplacement à l'échelle mondiale de l'UHE actuellement utilisé pour la production de Mo 99 par de l'uranium faiblement enrichi (UFE). Grâce, entre autres, aux efforts combinés de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, de Santé Canada et du milieu de la recherche canadien, l'approbation réglementaire complète a été obtenue auprès de Santé Canada et de la FDA pour la production de Mo 99 à partir d'UFE dans les générateurs d'Amérique du Nord. La collaboration à l'échelle mondiale pour la production de Mo 99 s'est renforcée. On s'attend à ce que le portrait international d'approvisionnement en Mo 99 soit très différent à l'avenir, surtout en tenant compte de l'émergence de nouvelles technologies.

La possibilité que nous soyons en mesure de produire suffisamment de Tc 99m de qualité clinique à l'aide de nouveaux cyclotrons et d'appareils existants adaptés à cette fin pour combler les besoins des hôpitaux et des autres établissements canadiens pourrait transformer l'industrie canadienne de la production



Autres produits radiopharmaceutiques pour l'imagerie médicale

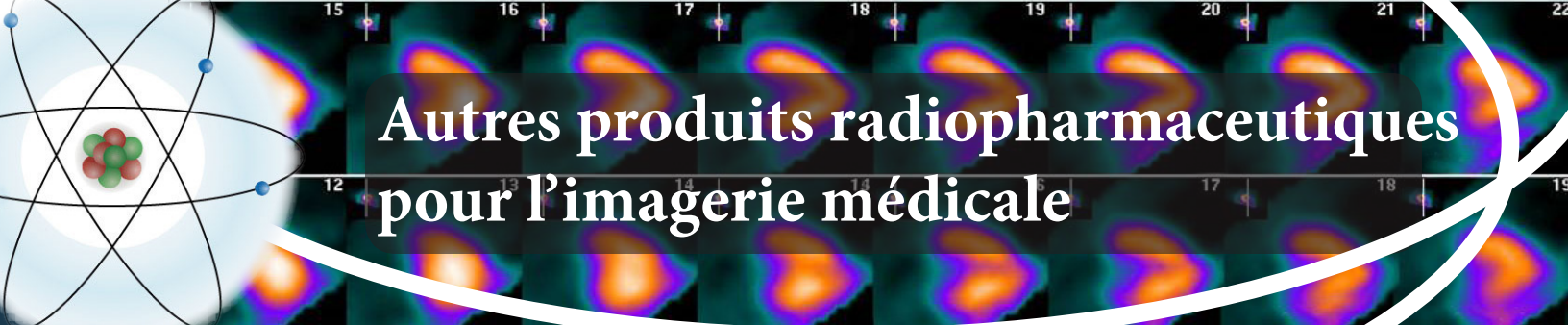
d'isotopes. Ces travaux ont débuté à l'aide du financement offert dans le cadre de l'initiative Autres produits radiopharmaceutiques pour l'imagerie médicale des IRSC et du CRSNG et se poursuivront grâce à l'appui supplémentaire de RNCAN, par l'intermédiaire du PCF. La production locale de Tc 99m devrait s'avérer plus sécuritaire et plus rentable à long terme que l'entretien de vieux réacteurs nucléaires ou la construction de nouvelles structures. De plus, les entreprises canadiennes locales qui participeront à ces études pilotes, comme Advanced Cyclotron Systems inc. à Vancouver, réaliseront des profits grâce à l'établissement d'un réseau de nouveaux cyclotrons TR24 partout au Canada, et auront la possibilité d'étendre leur marché à l'échelle internationale. Cette nouvelle technologie canadienne promet une croissance et une diversification économiques exceptionnelles.

Bien qu'elle n'en soit qu'à ses débuts, l'élaboration des nouveaux produits, substances radiopharmaceutiques et méthodes de fabrication décrits dans le présent document a déjà entraîné des démarches d'obtention de brevets : plusieurs demandes ont été remplies. Par exemple, le générateur de Rb conçu par l'équipe de Robert deKemp fera bientôt son entrée sur le marché canadien et pourrait se retrouver sur le marché mondial. Cette équipe a également fait une demande de brevet américain pour des dérivés radiomarqués de la roténone et leur utilisation en TEMP. Par ailleurs, sa nouvelle méthode de TEP de perfusion myocardique fonctionne aussi bien que les méthodes actuelles faisant appel à la TEP en deux dimensions, mais elle peut être effectuée à des coûts de loin inférieurs. De même, le colloïde de rhénium-cystéine marqué au Tc 99, récemment breveté et mis au point par le groupe de Pamela Zabel, contribuera grandement à la conservation des réserves de Tc 99m. L'équipe cherche désormais un partenaire commercial pour lancer ce produit sur le marché.

Le Centre pour le développement et la commercialisation des traceurs (CDCT), dirigé par John Valliant à l'Université McMaster, offre l'expertise requise pour réduire les risques associés aux nouveaux traceurs d'imagerie et aux technologies associées, et pour les commercialiser. Le CDCT, qui a été financé dans le cadre du programme des Centres d'excellence en commercialisation et en recherche (CECR) des Réseaux des centres d'excellence (RCE), est en ce moment responsable des aspects liés à la qualité et à la réglementation du MITNEC, en plus de servir de site de recherche dans le cadre du PCF. Au fil de la progression des découvertes financées par les IRSC, le CDCT, programme canadien unique, aura pour mandat spécifique de commercialiser les nouvelles propriétés intellectuelles et d'exporter les technologies canadiennes vers le marché mondial.

Résumé

Comme il est l'un des principaux producteurs de Mo 99, le précurseur du Tc 99m utilisé dans la majorité des recherches en médecine nucléaire, le Canada a tout intérêt à assurer un approvisionnement suffisant et fiable des produits radiopharmaceutiques qui font désormais partie intégrante de la pratique clinique et des soins prodigués aux patients. Aux prises avec une grave pénurie d'isotopes, le gouvernement du Canada a pris plusieurs mesures afin de régler le problème. Les IRSC et le CRSNG ont été les premiers à réagir avec le lancement de l'initiative Autres produits radiopharmaceutiques pour l'imagerie médicale décrite dans le présent document. Cette initiative a été suivie par une stratégie fédérale plus large répartie sur deux ans, l'Initiative d'approvisionnement en isotopes, qui comprenait l'octroi de 30 millions de dollars à RNCAN pour le PCF, qui appuie la mise au point de nouvelles technologies d'accélérateur pour la production de Tc 99m, et de 10 millions de dollars aux IRSC dans le but d'établir un réseau national d'essais cliniques en imagerie médicale capable de coordonner les essais cliniques multicentriques et multidisciplinaires requis pour amener les nouveaux produits radiopharmaceutiques à l'étape clinique. Ces programmes ont également réussi à obtenir les 22 millions de dollars investis dans le CDCT. De plus, Santé Canada s'est engagé à accélérer le processus d'évaluation des demandes d'approbation des isotopes de rechange et des nouvelles sources de Tc 99m faisant appel à des



Autres produits radiopharmaceutiques pour l'imagerie médicale

réacteurs dans le but d'offrir différentes options aux fournisseurs de soins de santé. Dans le but d'atténuer les perturbations de l'approvisionnement à court terme, Santé Canada a créé un ensemble d'outils réglementaires visant à aider le milieu des soins de santé à obtenir des isotopes et des méthodes d'imagerie de remplacement.

Dans l'ensemble, cette approche coordonnée a permis aux études de faisabilité initiales appuyées par les IRSC et le CRSNG de progresser à un rythme accéléré. Par exemple, le financement du PCF a permis à l'équipe de recherche dirigée par François Bénard d'élargir la portée de ses travaux dans le but d'augmenter la production de Tc, surtout à Vancouver, où l'équipe originale s'est agrandie après l'affectation de plusieurs scientifiques supplémentaires à temps plein. Le financement du PCF a permis de moderniser des cyclotrons ainsi que de concevoir et construire des systèmes complètement automatisés d'irradiation, d'extraction et de production pour le site de Vancouver. En deux ans seulement, ces recherches ont offert de nouvelles solutions à d'éventuelles pénuries de Tc 99m ainsi que des méthodes innovatrices pour remplacer complètement le Tc 99m produit à l'aide de réacteurs. La capacité de produire du Tc 99m de qualité clinique avec des cyclotrons qui sont déjà dans des hôpitaux et des instituts partout au pays plutôt qu'à l'aide de réacteurs nucléaires constitue une étape cruciale pour l'imagerie diagnostique à l'échelle internationale.

En ce qui concerne la recherche d'options de rechange au Tc 99m actuellement utilisé dans les études par imagerie traditionnelle, qui était l'objectif de cinq des projets financés, d'énormes progrès ont été accomplis dans un très court laps de temps. Il existe désormais des options de rechange viables au Tc 99m pour le diagnostic des coronaropathies et l'évaluation de la fonction ventriculaire du cœur, l'évaluation de la fonction myocardique, le diagnostic des pneumopathies et la surveillance de la structure et de la fonction rénales. De plus, une méthode améliorée, qui ne requiert pas l'étape de filtration responsable d'une énorme perte de radioactivité, a été élaborée pour la préparation d'un marqueur radioactif au Tc 99m servant à évaluer l'état d'envahissement des nœuds lymphatiques dans le cancer du sein. Cette nouvelle méthode permettra d'optimiser l'utilisation du Tc 99m, surtout en cas de pénurie d'isotopes.

Les résultats complets des recherches financées par l'initiative Autres produits radiopharmaceutiques pour l'imagerie médicale des IRSC et du CRSNG seront publiés à la suite de la présentation des rapports finaux des équipes à l'automne 2013, mais leurs réalisations sont déjà impressionnantes (entre autres, de nombreuses présentations scientifiques, des publications évaluées par les pairs et des brevets). En plus de l'appui de l'Initiative d'approvisionnement en isotopes du gouvernement fédéral, plusieurs facteurs clés ont grandement contribué aux progrès réalisés par ces équipes. Premièrement, le partenariat entre les IRSC et le CRSNG, appuyé par six instituts des IRSC, a rassemblé des chercheurs de différents domaines et de différentes disciplines médicales dans de grandes équipes multidisciplinaires. Ce regroupement a été rendu possible parce que les équipes pouvaient demander les fonds nécessaires pour des projets ambitieux sans être limitées par un plafond de financement. Deuxièmement, le processus d'AD accéléré a permis d'entamer les recherches rapidement et de produire des données de faisabilité à temps pour demander des fonds supplémentaires dans le cadre du PCF. Troisièmement, la mise sur pied rapide du MITNEC par les IRSC a résulté en un réseau capable de coordonner les essais cliniques multicentriques essentiels à la commercialisation de nouveaux produits et à leur utilisation clinique généralisée. Enfin, le Canada peut compter sur un groupe de chercheurs exceptionnels engagés dans la recherche en imagerie; plusieurs de ces cliniciens et de ces scientifiques ont pu travailler ensemble dans le cadre des projets financés par cette initiative.