



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

**Marktontwikkeling en leveringszekerheid
voor medische radionucliden**

Aanvulling op RIVM rapport 2019-0101

RIVM Briefrapport 2019-0183
L.P. Roobol | I.R. de Waard



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Marktontwikkeling en leveringszekerheid voor medische radionucliden

Aanvulling op RIVM rapport 2019-0101

RIVM Briefrapport 2019-0183
L.P. Roobol | I.R. de Waard

Colofon

© RIVM 2019

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2019-0183

L.P. Roobol (auteur), RIVM
I.R. de Waard (auteur), RIVM

Contact:
Lars Roobol
Lars.roobol@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Publiekssamenvatting RIVM-rapport 2019-0101 Marktontwikkeling en leveringszekerheid voor medische radionucliden

Het RIVM heeft aanvullend onderzoek gedaan naar de leveringszekerheid van diagnostische en therapeutische radionucliden voor Nederland en naar de effecten van het niet bouwen van de Pallas reactor, de beoogde opvolger van de HFR.

Radioactieve stoffen kunnen worden gebruikt om een diagnose te stellen. Ook kunnen ze verschillende soorten kanker behandelen of pijn bestrijden bij terminale patiënten, zogenoemde therapeutische radionucliden. De meeste medische radionucliden worden in Europa gemaakt in zes kernreactoren, waarvan er één in Nederland staat (de HFR). Op één reactor na zijn deze installaties op gevorderde leeftijd en zullen ze vroeg of laat moeten sluiten.

De markt is op dit moment fragiel: als één grote reactor of één van de gespecialiseerde laboratoria onverwacht uitvalt, kunnen op wereldschaal leveringsproblemen ontstaan. Bij een onverwachte uitval kunnen de overige reactoren de vraag lang niet altijd opvangen, wat de leveringszekerheid voor de wereld (en dus ook voor Nederland) vrij onzeker maakt. Dat geldt zowel voor diagnostische als therapeutische radionucliden.

De vraag naar molybdeen-99/technetium-99m in de wereld zal op de lange termijn stijgen. Geschatte percentages variëren van 5% tot 8% jaarlijkse stijging van de vraag in de opkomende economieën.

De groei in de omzet van de therapeutische isotopen zal veel hoger zijn. Bij een vraaggroei voor lutetium-177 van 7% per jaar bijvoorbeeld zijn er al binnen vijf jaar tekorten te verwachten. Om de productieketen van medische radionucliden toekomstbestendig te maken, is een overgang nodig naar een prijsstelling nodig die alle kosten in de keten dekt.

In het afgelopen jaar is er meer duidelijkheid gekomen over de aanbodkant van de productie van medische radionucliden. Er zijn initiatieven gaande in Duitsland, Frankrijk en België om de bestaande productiecapaciteit voor medische radionucliden te vergroten en nieuwe capaciteit te bouwen. Zelfs wanneer al deze initiatieven slagen, zullen zij echter niet de productiecapaciteit kunnen vervangen van de reactoren in België (BR2) en Nederland (HFR) die op termijn gaan sluiten.

De Europese Commissie heeft onlangs de voorzieningszekerheid van medische radio-isotopen laten onderzoeken. Die studie concludeert dat het, ondanks de genoemde initiatieven, nodig is in de EU nóg een reactor te bouwen om de EU zelfvoorzienend te laten blijven en tekorten op wereldschaal te voorkomen. De studie wijst Pallas hiervoor aan als de gereede kandidaat om de benodigde productiecapaciteit in de komende decennia te garanderen.

Nederland is in de unieke positie dat een groot deel van de leveringsketen binnen eigen land aanwezig is: van onderzoek en ontwikkeling, via productie van radionucliden tot de verwerking daarvan tot radiofarmaceutische producten. Hierdoor heeft Nederland ook een goede positie om het land te blijven waar nieuwe radiofarmaceutische producten ontwikkeld worden. De nabijheid van academische

ziekenhuizen, een reactor, gespecialiseerde laboratoria dragen daaraan bij.

Mocht de HFR sluiten zonder dat de Pallas-reactor wordt gerealiseerd, dan verliest Nederland haar positie binnen die leveringsketen. De kans is dan groot dat de radiofarmacie haar werk van Petten naar het buitenland zal verplaatsen.

Daarnaast zal dit grote en negatieve gevolgen hebben voor de (lokale) werkgelegenheid in de nucleaire sector: een derde van de mensen die in Nederland in de nucleaire sector werken en ongeveer 1000 bij toeleveranciers zullen hun baan verliezen. De nucleaire kennisinfrastructuur zal hieronder lijden. Ook vervallen dan de diensten die vanuit Petten worden geleverd aan de nucleaire industrie, andere industrietakken en overheden.

Kernwoorden: isotopen, medische radionucliden, diagnostiek, therapie, reactor, deeltjesversneller, leveringszekerheid, werkgelegenheid

Aanvulling

In Amerika wordt gebouwd aan het SHINE-project. Deze installatie is een gevorderd nieuwbouwproject voor het maken van onder meer molybdeen-99.

SHINE heeft besloten om ook een vestiging in Europa te openen. Waar deze vestiging zal komen staat nog niet vast, dat zou in Nederland kunnen zijn. De Europese fabriek wordt een kopie van de Amerikaanse. SHINE geeft zelf aan dat deze tweede fabriek in Europa in 2025 al grote hoeveelheden molybdeen-99 op de markt zal kunnen brengen. Dit is mogelijk wat optimistisch.

Naast molybdeen-99 beoogt het SHINE-concept ook het radionuclide jodium-131 te leveren, dat is een therapeutisch radionuclide voor de behandeling van schildklierkanker. SHINE geeft zelf aan binnenkort lutetium(-177)chloride te kunnen leveren, waarbij het lutetium in reactoren wordt bestraald. Op de langere duur verwacht SHINE deze bestraling ook met hun eigen apparatuur te kunnen doen.

We verwachten niet dat met het SHINE-concept binnen tientallen jaren mogelijk zal zijn het hele palet aan reactor-geproduceerde medische radionucliden te maken. Het SHINE-concept is daarmee geen complete vervanging van een reactor die medische radionucliden maakt.

Synopsis

Synopsis RIVM-report 2019-0101 Projected market demand and guaranteed supply of medical isotopes

Radioactive substances can be used for making a diagnosis. There are also radioactive substances that can treat various sorts of cancer, the so-called therapeutic radio-isotopes. Most of these medical isotopes are made in Europe, in six nuclear reactors, one of which is located in the Netherlands (Petten). All but one reactor are advanced in age and sooner or later they will have to be closed.

If only one reactor were to close, there could already be shortages in the supply. It is likely that the existing reactors cannot absorb the increased demand, if one of them would close. This makes the guaranteed supply for the world (and therefore also for the Netherlands), rather unsure.

The demand for diagnostic scans is projected to grow with 5 to 8 per cent per year. The growth in turnover of therapeutic isotopes will be many times higher than that. There are no good analyses available to determine how much higher exactly. The market for Lutetium-177 will probably grow with 7% per year, this will lead to shortages within 5 years.

RIVM has done research on the guaranteed supply of both diagnostic and therapeutic isotopes for the Netherlands. This depends on various factors, one of them is the available reactor production capacity. There are initiatives in Germany, France and Belgium to increase the producing capacity of medical isotopes. Even if all these initiatives succeed the capacity is not large enough to cover the current capacity of the reactors in Belgium (BR2) and the Netherlands (HFR) which will close in the near future.

The European Commission has stated that one new reactor is needed to cover the demand. The initiative in the Netherlands for the replacement of the HFR (PALLAS) is stated as a candidate to increase the producing capacity.

The Netherlands has a unique position, it does not only has a reactor but also has the laboratory to produce the radiopharmaceuticals to be used in hospitals. The knowledge and infrastructure among this is also unique. If the HFR will close and PALLAS will not be developed this will have great consequences for the knowledge and employment in the nuclear industry within the Netherlands.

This research is a complement to earlier reports by RIVM about the current state and projected future of medical isotopes in the Netherlands (July 2017 and August 2018).

Keywords: isotopes, medical radio-isotopes, diagnostics, therapy, reactor, particle accelerator, guaranteed supply

Addition

In the United States, SHINE is an advanced project aimed at producing (amongst others) molybdenum-99.

SHINE has decided also to open a production facility in Europe. As of yet, it is undecided where this facility will be built, it could be in the Netherlands. The European factory will be a copy of the American one. SHINE claims this second factory in Europe will already put large quantities of molybdenum-99 on the market in 2025. This could be too optimistic.

Next to molybdenum-99, the SHINE concept also intends to deliver the radionuclide iodine-131, this is a therapeutic radionuclide for the treatment of thyroid cancer. SHINE claims to be able to deliver lutetium(-177)chloride on the short term, using lutetium irradiated in reactors. On the long term, SHINE expects to also be able to do the irradiation using their own equipment.

We do not expect it will be possible within some decades to produce the whole spectrum of reactor-produced medical radionuclides.

Thus, the SHINE concept does not completely replace a medical radionuclides reactor.

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Inleiding — 13

2 SHINE — 15

2.1 Diagnostische radionucliden — 15

2.2 Therapeutische radionucliden — 17

2.3 Productieketen Lutetium-177 — 18

2.4 Europese vestiging — 19

2.5 Discussie en conclusies — 19

2.6 Verantwoording — 23

3 Literatuur — 1325

Samenvatting

Samenvatting RIVM-Rapport 2019-0101

Medische radionucliden kunnen worden gebruikt voor zowel diagnostisch onderzoek als voor therapie. Diagnostische onderzoeken gebeuren voor een groot deel met in reactoren geproduceerd molybdeen-99/technetium-99m.

In het afgelopen jaar is er meer duidelijkheid gekomen over de ontwikkeling van de (nieuwe) initiatieven om molybdeen-99/technetium-99m te produceren in België, Canada, Duitsland, Frankrijk en de Verenigde Staten. Dit heeft niet geleid tot het bijstellen van de conclusies uit ons rapport van 2018:

De vraag naar molybdeen-99/technetium-99m in de wereld zal op de lange termijn stijgen. Geschatte percentages variëren van 5% tot 8% jaarlijkse stijging van de vraag in de opkomende economieën.

Aan de aanbodkant zijn kanttekeningen te maken: het door de producenten zelf aangegeven tijdspad voor het in productie gaan van nieuwe initiatieven is over het algemeen genomen te ambitieus. Of de nieuwe spelers ook daadwerkelijk op de aangegeven tijdstippen de hoeveelheden kunnen produceren die zij opgeven, is onzeker.

Bijna alle productiereactoren in de wereld worden gesubsidieerd door overheden. Dit kan invloed hebben op de kosten van de geproduceerde producten. Voor molybdeen-99 geldt dat dit vaak onder de daadwerkelijke kostprijs wordt verkocht. In 2012 is er een convenant opgesteld om te streven naar kostendekkende verkoop van molybdeen-99 aan de markt. Dit staat bekend als Full Cost Recovery (FCR).

Er vindt geleidelijk een verschuiving plaats naar FCR. De OECD-NEA heeft de bestralingsfaciliteiten en verwerkers verzocht in hun self-assessment hun vooruitgang richting FCR te schatten. Er zijn stappen voorwaarts te melden maar het proces verloopt traag.

FCR is afhankelijk van vele factoren; o.a. de economie, het wereldwijde aanbod en de mate van overheidsfinanciering. Het berekenen van realistische prijzen voor molybdeen-99/technetium-99m en de distributieketen wordt door de bestaande wereldwijde producenten belangrijk gevonden. Een solide business case is gebaseerd op het minimaal terugverdienen van de gemaakte kosten.

Of en hoe snel FCR wordt ingevoerd hangt van een aantal factoren af, waaronder, de mate waarin er overheidssteun is, of er naast de productie van medische isotopen ook andere inkomsten zijn en of het gaat om bestaande of nieuwe initiatieven. Het blijft onzeker of alle faciliteiten zullen overgaan naar FCR en op welke termijn.

Marktanalyses laten zien dat het wereldwijde marktaandeel van nucleaire therapie (inclusief brachytherapie) ten opzichte van alle diagnostische en therapeutische nucleaire verrichtingen is gestegen van 4% in 2013 tot 12% in 2016. De voorspelling is dat in 2019 dit marktaandeel gestegen is tot 20% en tot 60% in 2030. De succesvolle ontwikkeling van radium-223 Xofigo draagt bij aan de interesse voor therapeutische radio-isotopen van huidige en nieuwe spelers op de markt. De nieuwe behandelingen met lutetium-177 en alfa-emitters als actinium-225 hebben de potentie om een groot deel van de therapeutische markt in te nemen.

Reactoren produceren naast molybdeen-99 ook een lange reeks (meer dan 50) andere radionucliden, in kleinere hoeveelheden. Ze werken genezend, levensverlengend, of pijn bestrijdend. Veruit de meeste van deze radionucliden kunnen op dit moment niet geproduceerd worden met versnellers. Er zijn geen nauwkeurige analyses beschikbaar van de voorziene productiecapaciteit voor therapeutische radionucliden voor de komende 10 jaar, zoals die voor molybdeen-99 wel voorhanden zijn. Het betreft namelijk een groot aantal radionucliden en ieder daarvan heeft een eigen leveringsketen met specifieke afhankelijkheden en kwetsbaarheden.

Wel is duidelijk dat actinium-225 erg lastig te verkrijgen is, de wereldproductie is voldoende voor slechts enkele honderden patiënten per jaar. Er zijn nieuwe productiefaciliteiten nodig mocht dit radionuclide daadwerkelijk op grotere schaal gebruikt gaan worden.

De situatie met radium-223 is gunstiger, de levering is op het huidige niveau verzekerd voor de komende 10 jaren. Het is onbekend of de markt ook een groeiende vraag naar dit radionuclide aankan.

De markt voor lutetium-177 is groeiende. Er valt efficiëntie-winst te behalen bij bepaalde reactoren, zeker als zij bereid zijn lutetium-177 te gaan produceren ten koste van andere bestralingsactiviteiten. Maar mocht de verwachte groei van 7% per jaar werkelijkheid worden, zullen er ondanks dat al binnen enkele jaren tekorten ontstaan.

Bijna alle reactoren in Europa die isotopen voor medische doeleinden kunnen maken zijn 45 jaar of ouder. Deze bieden geen zekere aanvoer van isotopen in de komende tien jaar, vanwege hun hoge leeftijd. Uitzonderingen hierop zijn 1) de Duitse reactor Forschungsreaktor München (FRM-II) en 2) de toekomstige Franse reactor Réacteur Jules Horowitz (RJH).

De FRM-II is nog jong en geoptimaliseerd voor het doen van wetenschappelijk onderzoek. Men produceert routinematig lutetium-177 en holmium-166. Vanaf 2021 verwacht men ook molybdeen-99 te kunnen leveren. De productiecapaciteit voor het maken van medische radio-isotopen blijft echter beperkt omdat (1) het doen van wetenschappelijk onderzoek het hoofddoel is en (2) de reactor maar 180 dagen per jaar beschikbaar is voor bestralingen.

De Jules Horowitz Reactor is nog in aanbouw, en het project kent nog de nodige onzekerheden. Men verwacht vanaf eind 2025 molybdeen-99 te kunnen leveren. Ten opzichte van vorig jaar is de verwachte datum van eerste levering met een jaar opgeschoven. Ook verwacht men therapeutische radionucliden te gaan leveren, maar daar zijn geen concrete plannen voor. Een en ander is ook afhankelijk van de andere aanvragen voor bestraling (onderzoek naar reactormaterialen) en de prijs die de radionucliden zouden kunnen opleveren.

Een innovatief initiatief (Smart/Lighthouse, van IRE in Fleurus) om molybdeen-99 te produceren met een versneller heeft onlangs subsidie ontvangen van de regering van België. IRE verwacht in 2025 molybdeen-99 te kunnen leveren. Gezien de mate waarin het concept "bewezen technologie" is, lijkt dit een optimistische schatting. De meeste reactoren en Hot Cell laboratoria die medische radionucliden produceren en verwerken zijn oud. Zolang de huidige productiecapaciteit voor radionucliden niet vervangen is door voldoende nieuwe installaties blijft de voorzieningszekerheid van medische radionucliden, zowel voor diagnostiek als voor therapie, niet gegarandeerd.

De markt is op dit moment fragiel: onverwachte uitval van één grote reactor, of één groot hot cell laboratorium kan al voor leveringsproblemen op wereldschaal zorgen, zowel op het gebied van diagnostische als therapeutische radionucliden.

Nederland is in de unieke positie dat een groot deel van de leveringsketen van radiofarmaceutische producten in eigen land aanwezig is: van onderzoek en ontwikkeling, via de productie van de radionucliden tot de verwerking van deze radionucliden tot radiofarmaceutische ingrediënten en producten.

Het bestrijken van een groot deel van de leveringsketen maakt ook dat Nederland een relatief goede positie heeft om het land te blijven waar nieuwe radiofarmaceutische producten ontwikkeld worden. De nabijheid van academische ziekenhuizen, een reactor, Hot Cell laboratorium en GMP laboratoria speelt daarbij een grote rol.

Mocht de HFR sluiten zonder dat de Pallas reactor gerealiseerd wordt, dan verliest Nederland haar positie binnen die leveringsketen. Als de bestraler wegvalt, is de kans namelijk groot dat ook de radiofarmaceut het werk naar het buitenland zal verleggen.

Het niet realiseren van de Pallas reactor zal daarnaast grote en negatieve gevolgen hebben voor de (lokale) werkgelegenheid in de nucleaire sector (verlies van ongeveer 1000 banen op de Petten site, en ongeveer hetzelfde aantal bij toeleveranciers). Ook zullen er in het algemeen grote negatieve gevolgen voor de nucleaire kennisinfrastructuur in ons land zijn, omdat ongeveer een derde van de mensen die in de nucleaire sector werken in Petten werkzaam zijn. Dit, samen met het verlies aan fysieke infrastructuur betekent dat de dienstverlening aan de nucleaire industrie, andere industrietakken en overheden zal ophouden.

De voorzieningszekerheid van medische radio-isotopen heeft recentelijk aandacht gekregen van de Europese Commissie, waarbinnen men wil komen tot een (European) Strategic Agenda for Medical, Industrial and Research Applications of nuclear and radiation technology (SAMIRA). Een studie uitgevoerd in dit kader concludeert dat ondanks de nu lopende initiatieven tot vergroten van bestaande productiecapaciteit voor medische radionucliden en het bouwen van nieuwe productiecapaciteit, het nodig is dat er nog een reactor bijgebouwd wordt binnen de EU om de zelfvoorzienendheid van de EU te garanderen en om tekorten op wereldschaal aan medische radionucliden te voorkomen. De studie wijst Pallas aan als de gerede kandidaat om de benodigde productiecapaciteit in de komende decennia te garanderen.

Aanvulling

Sinds het gereedkomen van bovengenoemd RIVM-rapport is er nieuwe informatie bekend geworden over het Amerikaanse SHINE-project. De SHINE-installatie is in aanbouw. SHINE is op dit een gevorderd (niet-reactor) nieuwbouwproject dat medische radionucliden wil maken.

Als de productiecapaciteit wordt bereikt die in het ontwerp is voorzien, dan kan men met deze installatie net zo veel molybdeen-99 (diagnostisch radionuclide) maken als met een reactor voor medische radionucliden, zoals de BR2 in Mol (België) of de HFR in Petten. In hoeverre de claim van SHINE dat hun fabriek in de Verenigde Staten in 2022 al grote hoeveelheden molybdeen-99 zal leveren, realistisch is, is met de nu beschikbare informatie niet met zekerheid te zeggen.

Onlangs heeft SHINE besloten om ook een vestiging in Europa te willen openen. De locatie van de Europese fabriek staat nog niet vast, daar wordt in het tweede kwartaal van 2020 een besluit over genomen. Vestiging in Nederland is daarbij een van de opties. De Europese fabriek wordt een kopie van de Amerikaanse, met medeneming van de ervaringen die zijn opgedaan met het bouwen en in bedrijf nemen van de Amerikaanse fabriek. SHINE claimt dat deze tweede fabriek in Europa al in 2025 al grote hoeveelheden molybdeen-99 op de markt zal kunnen brengen. Met de nu beschikbare informatie is het niet mogelijk om te bepalen of deze planning realistisch en haalbaar is.

Naast molybdeen-99 beoogt het SHINE-concept onder meer ook het radionuclide jodium-131 leveren, dat is een therapeutisch radionuclide voor de behandeling van schildklierkanker. SHINE claimt ook op de langere duur en als zij daartoe besluiten het therapeutisch radionuclide lutetium-177 te kunnen produceren.

Het lijkt niet waarschijnlijk dat het met SHINE-concept binnen enkele decennia mogelijk zal zijn het hele palet aan medische radionucliden te produceren (denk bv. aan holmium-166 en iridium-192). Het SHINE-concept is daarmee geen complete vervanging van een reactor die medische radionucliden produceert.

1 Inleiding

Op 4 juli 2019 verscheen RIVM-rapport 2019-0101: "Marktontwikkeling en leveringszekerheid voor medische radionucliden" [1]. Kernpunt van dat rapport is dat de markt voor medische radionucliden op dit moment fragiel is: als één grote reactor of één van de gespecialiseerde laboratoria onverwacht uitvalt, kunnen er op wereldschaal leveringsproblemen ontstaan. Bij een onverwachte uitval kunnen de overige reactoren de vraag lang niet altijd opvangen, wat de leveringszekerheid voor de wereld vrij onzeker maakt. Dat geldt zowel voor diagnostische als therapeutische radionucliden. Daarbij is het volgens een studie in opdracht van de Europese Commissie [2] nodig om nog een nieuwe reactor te bouwen om als Europa zelfvoorzienend te blijven en tekorten op wereldschaal te voorkomen, ondanks nieuwe initiatieven die nu onderweg zijn.

Al tientallen jaren worden medische radionucliden, de radioactieve stoffen die nodig zijn voor diagnose en therapie op min of meer dezelfde manier gemaakt. Een aantal gebruikmakend van deeltjesversnellers zoals cyclotrons, en de rest gebruikmakend van kernreactoren. Door het tijdelijk sluiten van het luchtruim in 2001 (de aanslag van 11 september) en 2010 (de vulkaanuitbarsting op IJsland) werd men zich in de Verenigde Staten zeer bewust van het feit dat men daar zelf geen medische radionucliden produceerde en dat zij daardoor kwetsbaar waren. Vooral door het uitvallen van twee productiereactoren in 2010 dat tot wereldwijde tekorten aan molybdeen-99 leidde, zijn de ontwikkelingen in de Verenigde Staten, om tot eigen productie (vooral van molybdeen-99) te komen in een versnelling geraakt.

Sinds het gereedkomen van bovengenoemd RIVM-rapport is er nieuwe informatie bekend geworden over het Amerikaanse SHINE-project, wat het nodig maakt om de informatie die in dat rapport gegeven wordt over dat project aan te vullen.

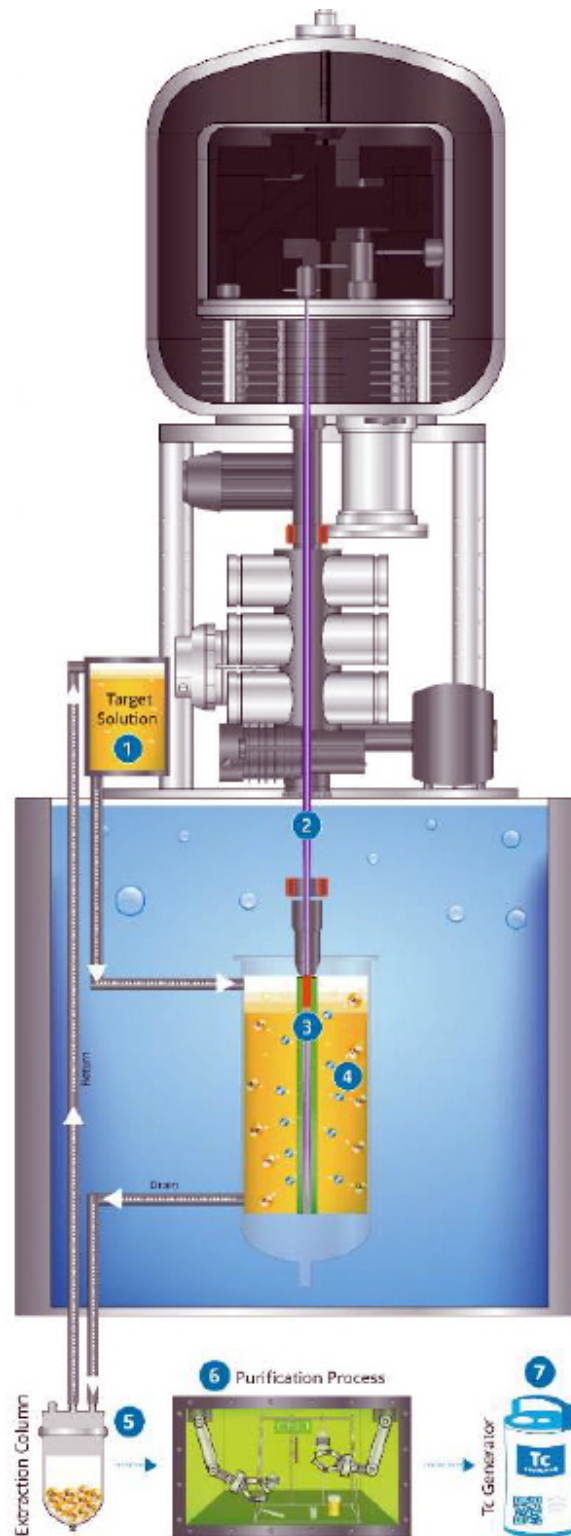
2 SHINE

2.1 Diagnostische radionucliden

Het SHINE-project wil een innovatieve techniek inzetten om medische radionucliden te maken. Met een versneller (zie bij 2 in figuur 1) laat men deuterium en tritium (beiden zwaardere varianten van waterstof, en tritium licht radioactief) op elkaar botsen, waardoor kernfusie ontstaat (zie bij 3 in figuur 1). Bij die fusie ontstaan helium (het gas waarmee ballonnen gevuld worden) en neutronen. Deze neutronen worden gebruikt om kernreacties op te wekken waarbij medische radionucliden gevormd worden. In een kernreactor is het uranium in de reactor zelf de bron van deze neutronen, maar de SHINE-techniek produceert neutronen met behulp van een versneller en kernfusiereacties en produceert daarom minder radioactief afval.

De traditionele manier om medische radionucliden te maken is om neutronen te laten botsen op een dun plaatje uranium-235, wat kernsplijting veroorzaakt. Daarbij ontstaat een reeks kernsplijtingsproducten, waaronder molybdeen-99 en jodium-131, die belangrijk zijn in de nucleaire geneeskunde. Na bestraling is ongeveer 2% van het uranium omgezet in splijtingsproducten. Door een chemisch zuiveringsproces worden de gewenste stoffen gescheiden van de ongewenste stoffen, die als radioactief afval wordt afgevoerd, inclusief de 98% uranium die nog in het plaatje aanwezig is.

Dat chemische zuiveringsproces van de bestraalde uranium-plaatjes gebeurt in specialistische laboratoria die met zeer grote hoeveelheden radioactief materiaal kunnen omgaan: *hot cell laboratoria*. In Europa zijn er een handvol reactoren die bestralingen van uranium-plaatjes kunnen uitvoeren, maar er zijn maar twee hot cell laboratoria die molybdeen-99 uit die plaatjes kunnen zuiveren: een in Petten (Nederland) en een in Fleurus (België). Naast een bestralingsfaciliteit bevat de SHINE-installatie ook een chemische verwerkingseenheid, waardoor er geen extern hot cell laboratorium nodig is om het molybdeen-99 chemisch te zuiveren.



Figuur 1: de SHINE-opstelling en molybdeen-99 productieproces

De SHINE-techniek gebruikt ook uranium, maar dan niet in de vorm van een dun plaatje metaal, maar opgelost in water (zie bij 1 en 4 in figuur 1). Na bestraling is ook in dit geval ongeveer 2% van het uranium

omgezet in splijtingsproducten. Door een chemisch zuiveringsproces worden de gewenste stoffen gescheiden van de ongewenste stoffen, die als radioactief afval wordt afgevoerd (zie bij 5 en 6 in figuur 1). Het verschil met de uranium-plaatjes-methode is dat men het ongebruikte uranium niet als afval afvoert, dat blijft achter in de oplossing en wordt hergebruikt. Alleen het verbruikte uranium moet worden aangevuld.

Na zuiveren is het voorzien dat de volgens de SHINE-methode geproduceerde medische radionucliden dezelfde (distributie)route naar de ziekenhuizen volgen als de met reactoren geproduceerde medische radionucliden. Ook de verpakkingen van die stoffen zijn hetzelfde, zodat de ziekenhuizen niets hoeven aan te passen aan hun werkwijze of apparatuur, om de SHINE-producten te kunnen gebruiken (zie bij 7 in figuur 1).

SHINE wil nu zich vooral richten op het maken van molybdeen-99, de wereldwijd meest gebruikte radioactieve stof voor het maken van diagnostische afbeeldingen ("scans"). Voor molybdeen-99 mikken zij, met de fabriek die zij nu in de Verenigde Staten aan het bouwen zijn, op een capaciteit die 40% van de wereldmarkt kan voorzien. Met een Europese vestiging erbij zal dit 80% worden.

SHINE claimt met hun Amerikaanse vestiging vanaf 2021 in grote hoeveelheden molybdeen-99 te kunnen leveren. Op dit moment staat de helft van de apparatuur, namelijk het deel dat neutronen produceert, op ware grootte in hun onderzoeks- en ontwikkelingsgebouw, en de werking daarvan is gedemonstreerd.

De andere helft, de bestraling van het in water opgeloste uranium en de extractie van de medische radionucliden is weliswaar bewezen techniek, maar is nog niet integraal in hun proefopstelling op ware grootte ingebouwd en gedemonstreerd.

Hoewel de FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) het door SHINE geproduceerde molybdeen-99 nog moet toelaten als farmaceutisch ingrediënt, is dit initiatief nu een gevorderd nieuwbouwproject dat productie van een significante hoeveelheid molybdeen-99 beoogt, zonder gebruik te maken van een kernreactor.

2.2 Therapeutische radionucliden

SHINE zal met dezelfde opstelling ook andere typische reactor isotopen als jodium-131 (nodig voor therapie, bv. bij schildklierkanker), xenon-133 en strontium-89 produceren. Net als molybdeen-99 kunnen deze stoffen met een chemisch zuiveringsproces van de bestraalde uraniumoplossing gescheiden worden.

SHINE beoogt ook het therapie-radionuclide lutetium-177 aan te bieden, vanaf 2021. Zij gaan het radionuclide niet zelf produceren maar de bestraling ervan inkopen bij reactoren, en de radioactieve stof vervolgens in hun vestiging in een geschikte (bio)chemische vorm brengen, zodat het een farmaceutisch product wordt dat direct gebruikt kan worden in ziekenhuizen, bv. in therapie bij neuro-endocriene tumoren of bij prostaatkanker.

SHINE onderzoekt daarnaast de mogelijkheid om zelf lutetium-177 te produceren. Men wil dat doen door ytterbium-176 met neutronen te bestralen in een aparte ruimte binnen de SHINE-opstelling. Het geproduceerde lutetium-177 moet daarna chemische gescheiden worden van de grondstof ytterbium-176; daarvoor kan SHINE gebruikmaken van een procedé onder exclusieve licentie van het bedrijf Tsjechische bedrijf IOCB Prague.

2.3 Productieketen Lutetium-177

Lutetium-177 kent een complexe productie keten. Grofweg zijn er 5 stappen in de leveringsketen te onderscheiden:

1. Zuivering van lutetium, verrijking van lutetium-176 en productie van targets. (Engels: cold target)
2. Bestralers, producenten van lutetium-177 (Engels: radioisotope)
3. Isoleren van lutetium-177 uit bestraalde targets en in de juiste chemische vorm brengen (Engels: radiochemical)
4. Productie van het radiofarmaceutische product (bv. lutetium-177-octreotaat) (Engels: radiopharmaceutical)
5. Verkoop en levering aan ziekenhuizen door farmaceutische bedrijven

Lutetium is een zeer zeldzaam metaal in onze aardkorst, dat altijd samen gevonden wordt met andere metalen uit de lanthanidengroep, zoals yttrium, ytterbium, enzovoorts. Het dient dus gezuiverd te worden en dat gebeurt op dit moment alleen binnen de Russische Federatie, op industriële schaal althans, bij Elektrokhimprebor (EKP) en het Kurchatov instituut, met zogenaamde calutrons. Dat zijn apparaten die in en kort na de Tweede Wereldoorlog dienden om uraniumisotopen te scheiden, maar ook gebruikt kunnen worden voor andere stoffen. [1] Deze calutrons zijn verouderd en dienen op middellange termijn vervangen te worden. Er zijn verschillende initiatieven om dit te realiseren. Binnen het publieke domein is daar echter bijna geen informatie over bekend. [1]

SHINE heeft een exclusieve licentie van het Tsjechische bedrijf IOCB Prague verkregen om volgens de door hen ontwikkelde methode lutetium-177 te scheiden uit met neutronen bestraalde ytterbium-176 plaatjes.

Er zijn een tiental reactoren in de wereld die lutetium-177 produceren, waarvan de HFR in Petten, de BR2 in Mol (België), de MURR Columbia (Missouri, Verenigde Staten) en de OPAL in Lucas Heights (bij Sydney, Australië) het grootste aandeel lijken te hebben. Lijken, omdat deze uitspraak gebaseerd is op schattingen van verschillende marktpartijen, die niet op "harde" cijfers gebaseerd zijn.

Voor het verwerken van het bestraalde targetmateriaal zijn er ook verschillende partijen op de markt, zoals bijvoorbeeld de MURR in de Verenigde Staten, ITG in Garching bei München (Duitsland) en IDB (onderdeel van Novartis) in Nederland. Het product dat zij afleveren is lutetium-177-chloride ($^{177}\text{LuCl}_2$), dat door medicijnproducenten en apothekers te verwerken (aan een eiwit te koppelen) is zodat daarmee een radiofarmaceutisch geneesmiddel ontstaat. Het voordeel dat IDB op

deze markt heeft, is dat zij hun hele proces onder GMP (Good Manufacturing Practice) uitvoeren. GMP is een manier van werken die door externe partijen gecontroleerd wordt en garandeert dat de afgeleverde producten aan de hoogste veiligheidseisen voor patiënten voldoen.

Het koppelen ('labelen') van het lutetium-177-chloride aan klinisch relevante eiwitten als PSMA en octreotide gebeurt vervolgens bij farmaceutische bedrijven en apothekers in academische ziekenhuizen. Er zijn een aantal farmaceutische bedrijven die dit kunnen uitvoeren, maar voor de Nederlandse markt is Novartis op dit moment de belangrijkste aanbieder.

Het gereedgekomen radiofarmaceutisch geneesmiddel moet vervolgens verkocht en uitgeleverd worden. Er zijn een aantal grote farmaceutische bedrijven die dit doen, bv. Fujifilm (voor de Japanse markt) en Novartis (in Nederland).

Kernreactoren zorgen voor de bestraling van het product en leveren daarna hun product aan Hot Cell laboratoria. Het SHINE concept verkrijgt vooralsnog het bestraalde product en verzorgt de chemische scheiding en productie van een radiofarmaceutisch product. Op termijn beoogt SHINE ook zelf de bestraling te doen in hun installatie. De verschillende concepten bestrijken dus verschillende delen van de gehele keten.

2.4 Europese vestiging

Onlangs heeft SHINE besloten om ook een vestiging in Europa te willen openen. De locatie van de Europese fabriek staat nog niet vast, daar wordt in het tweede kwartaal van 2020 een besluit over genomen. Vestiging in Nederland is daarbij een van de opties. De Europese fabriek wordt een kopie van de Amerikaanse, met medeneming van de ervaringen die zijn opgedaan met het bouwen en in bedrijf nemen van de Amerikaanse fabriek. SHINE claimt dat deze tweede fabriek in Europa in 2025 al grote hoeveelheden molybdeen-99 op de markt zal kunnen brengen.

2.5 Discussie en conclusies

De beoogde productiecapaciteit voor molybdeen-99 van de SHINE-installatie (die nu in aanbouw is) is ongeveer net zo groot als de capaciteit van de BR2 in Mol (België) of de HFR in Petten. Naast molybdeen-99 beoogt het SHINE-concept ook het radionuclide jodium-131 te leveren, dat is een therapeutisch radionuclide voor de behandeling van schildklierkanker. Zij overwegen ook om andere splijtingsproducten zoals strontium-89 en xenon-133 te produceren.

SHINE claimt ook op de langere duur het therapeutisch radionuclide lutetium-177 te kunnen produceren. De medische wereld verwacht dat het gebruik van deze stof in de nabije toekomst een hoge vlucht zal nemen, het vindt toepassingen bij de behandeling van neuro-endocriene tumoren en prostaatkanker. De claim van SHINE is dat zij deze productie binnen 5 jaren kunnen realiseren. Afgaand op wat gebruikelijk is in de wereld van onderzoek, ontwikkeling, vergunning en productie

zou zo'n traject eerder 10 dan 5 jaar moeten duren. Nader onderzoek is nodig als een nauwkeuriger schatting gewenst is.

Wij verwachten niet dat met het SHINE-concept binnen enkele decennia mogelijk zal zijn het hele palet aan medische radionucliden te produceren (denk bv. aan holmium-166 en iridium-192). Het SHINE-concept is geen complete vervanging van een reactor die medische radionucliden produceert.

In hoeverre de claim van SHINE dat hun fabriek in de Verenigde Staten in 2021 al grote hoeveelheden molybdeen-99 zal leveren, realistisch is, is met de nu beschikbare informatie niet met zekerheid te zeggen. Feit is dat in 2017 de claim was dat er al in 2020 geleverd kon worden [2], deze datum heeft men nu bijgesteld naar 2021. Dit is overigens niet uniek voor SHINE, alle nieuwbouwprojecten hebben meer dan eens hun opleverdatums verder naar de toekomst verschoven.

SHINE is op dit moment een gevorderd (niet-reactor) nieuwbouwproject. Het project is technisch haalbaar en heeft een hoge kans om succesvol te zijn in het produceren van grote hoeveelheden molybdeen-99. Voor een omvangrijk technisch project waarbij nog niet de hele installatie op ware grote heeft gewerkt, lijkt levering op volle productiecapaciteit in 2021 een zeer ambitieus schema. Nader onderzoek is nodig als een nauwkeuriger schatting van de tijdlijn gewenst is.

Tabel 1: huidige en verwachte productiecapaciteit in de wereld voor molybdeen-99 (tabel 43 uit [2])

Reactor	Country	Type	Anticipated Mo-99 production weeks/year	Expected available capacity per year (6-days Ci Mo-99 EOP) by 2022	Estimated end of operation (current)/ Expected first full year of production (future)
Current suppliers					
BR-2	Belgium	Reactor	21	163.800	2036
HFR	Netherlands	Reactor	39	241.800	2024
LVR-15	Czech Republic	Reactor	30	90.000	2028
MARIA	Poland	Reactor	36	95.000	2030
OPAL	Australia	Reactor	43	92.450	2057
RA-3	Argentina	Reactor	46	18.400	2057
SAFARI-1	South-Africa	Reactor	44	130.700	2030
RIAR	Russia	Reactor	50	50.000	>2025
KARPOV	Russia	Reactor	48	16.800	>2025
Future (potential) Suppliers					
OPAL ANM	Australia	Reactor	43	58.050	2057
FRM-II	Germany	Reactor	32	67.200	2054
RA-10	Argentina	Reactor	48	120.000	2021
JHR	France	Reactor	24	115.200	2022
Korea	Korea	Reactor	43	17.200	>2022
Brazil MR	Brazil	Reactor	41	41.400	>2022
CARR	China	Reactor	34	34.000	>2022
MUR/NorthStar Natural Mo	USA	Reactor	52	39.000	2018
MUR/NorthStar Enriched Mo	USA	Reactor	52	>117.000	2018
NorthStar	USA	Accelerator	52	156.000	2020
MURR/GA	USA	Reactor and Selective Gaseous Extraction	52	166.400	2019
SHINE	USA	Accelerator and subcritical aqueous assembly	50	200.000	2020
PALLAS	Netherlands	Reactor	46	184.000	2025
MYRRHA	Belgium	Reactor	20	156.000	2036

In de studie die in 2018 gepubliceerd is door de Europese Commissie [2] was al bekend dat SHINE een molybdeen-99 fabriek in de Verenigde Staten ging bouwen, met een prognose van dezelfde productiecapaciteit voor molybdeen-99 als een reactor voor medische radionucliden. Rekening houdend met deze toekomstige productiecapaciteit concludeerde het rapport dat nieuwbouw van een reactor in de Europese unie (zoals de Pallas reactor) noodzakelijk is om de leveringszekerheid van medische radionucliden te garanderen.

Nieuw is het feit dat SHINE ook ambities heeft om eenzelfde productiecapaciteit in Europa te installeren, mogelijk in Nederland. Of de door hen gepresenteerde claim (productie van molybdeen-99 in Europa op volle schaal in 2025) haalbaar is hangt voor een belangrijk deel af van of zij hun molybdeen-99 fabriek in de Verenigde Staten volgens het door hen gepresenteerde tijdschema kunnen opstarten. Dat schema lijkt zeer ambitieus, maar nader onderzoek is nodig om een onderbouwde schatting van de tijdlijn te kunnen geven.

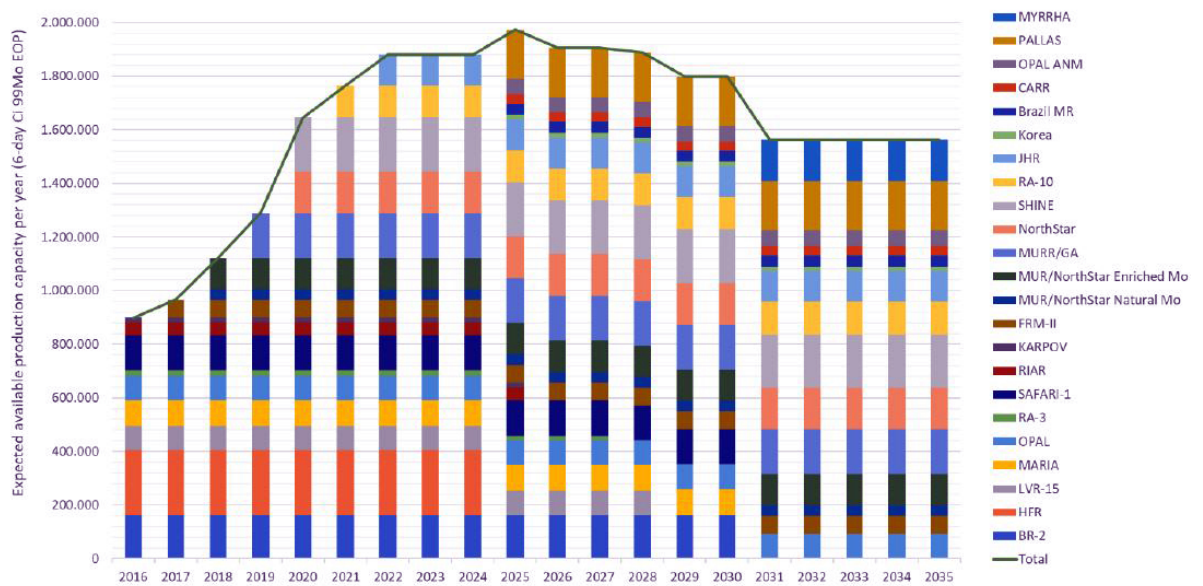


Figure 110: Current and future suppliers (data from OECD-NEA (2017))

Figuur 2: huidige en verwachte productiecapaciteit productiecapaciteit in de wereld voor molybdeen-99 (figuur 110 uit [2])

Het eerdergenoemde EU-rapport [2] geeft een overzicht van alle reeds bestaande en voor de komende decennia geplande productiecapaciteit voor molybdeen-99, zie Tabel 1. Mochten al deze plannen daadwerkelijk uitgevoerd worden, dan zou bijna viermaal zoveel productiecapaciteit voor molybdeen-99 in de wereld ontstaan als waar de markt naar vraagt (500.000 eenheden per jaar), zie figuur 3. En toch noemt het EU-rapport de situatie rondom de voorzieningszekerheid zorgelijk, en de nieuwbouw van minimaal een nieuwe reactor voor productie van medische radionucliden zeer gewenst. Dat komt omdat er enerzijds meer productiecapaciteit gewenst is en anderzijds ervaring leert dat lang niet alle plannen worden uitgevoerd.

Verder geven veel faciliteiten hun maximale capaciteit op, terwijl in werkelijkheid bij een onderzoeksreactor de productie van medische radionucliden in concurrentie is met het wetenschappelijk (bestralings)onderzoek dat in de reactor wordt uitgevoerd. Als de reactor vrij "vol" zit met langjarige bestralingsexperimenten zal de exploitant van die reactor niet snel kunnen opschalen naar de maximale, door henzelf opgegeven, productiecapaciteit voor molybdeen-99 of andere medische radionucliden.

Als het SHINE lukt om binnen enkele jaren zowel in de VS als in Europa een productiefaciliteit operationeel te krijgen, is het waarschijnlijk dat

andere plannen dan gestopt zullen worden, omdat die dan onvoldoende marktaandeel kunnen verwerven en hun investering niet terug kunnen verdienen. De initiatieven die alleen molybdeen-99 produceren zijn het kwetsbaarst voor dit effect.

De voorzieningszekerheid van molybdeen-99 (diagnostische radionucliden) in de wereld zal hoger worden, als er 2 SHINE fabrieken operationeel zouden worden.

Qua positionering van Nederland als "medische radionucliden land" zou het wenselijk zijn als de Europese SHINE-installatie in Petten zou komen te staan. Samen met het met Europees geld gesubsidieerde Field-Lab, waar samen met Nederlandse en internationale partners de nucleaire medicijnen voor de toekomst ontwikkeld gaan worden [3], en de nieuw te bouwen Pallas reactor zou "Petten" de al gevestigde naam op het gebied van medische radionucliden verder kunnen versterken.

In het recente RIVM-rapport [1] was een paragraaf gewijd aan de verwachte sterke stijging van de vraag naar het therapeutisch radionuclide lutetium-177, gebruikt voor bestrijding van neuro-endocriene tumoren en (uitzaaiingen van) prostaatkanker. Experts op dit gebied verwachten al enige tijd een sterke toename van de vraag naar lutetium-177, en in 2019 is deze verwachting naar boven bijgesteld. [4] Experts schatten dat een jaarlijkse toename van 3% nog enige jaren valt op te vangen met de huidige geïnstalleerde productiecapaciteit, maar dat bij een jaarlijkse toename van 7% er al binnen 5 jaar leveringsproblemen te verwachten zijn. [1] De conclusie van het RIVM rapport [1] was daarom dat ook voor de voorzieningszekerheid van lutetium-177 de bouw van een nieuwe reactor als Pallas noodzakelijk zou zijn.

Als de groei in de vraag inderdaad in dat tempo van 7% per jaar doorzet zou er ook ruimte voor meer nieuwe aanbieders zijn. Om meer inzicht te krijgen in de termijn waarop SHINE dat zou kunnen verwezenlijken en hoe veel zijn zouden kunnen produceren is meer onderzoek noodzakelijk. Bij dat hoge groeitempo zal het operationeel worden van meer nieuwe aanbieders een positieve invloed hebben op de leveringszekerheid van lutetium-177.

2.6 Verantwoording

Bij het schrijven van deze aanvulling op RIVM rapport 2019-0101 is dankbaar gebruik gemaakt van gesprekken gevoerd met experts van SHINE, het reactorinstituut in Delft, het kernfysisch versneller instituut in Groningen, de nuclear research- en consultancy group in Petten, en de stichting Pallas voorbereiding in Alkmaar.

3 Literatuur

- [1] Marktonwikkeling en leveringszekerheid voor medische radionucliden, Roobol, L.P., en de Waard, I.R., RIVM rapport 2019-0101.
- [2] European Study on Medical, Industrial and Research Applications of Nuclear and Radiation Technology, Contract ENER/17/NUCL/SI2.755660, Final Report – EC-01-08-D-30/07/2018, <https://ec.europa.eu/energy/sites/ener/files/ec-01-08-d - 2018-07-30 - final report for publication.pdf>.
- [3] Noordhollands Dagblad, 17 januari 2019, https://www.noordhollandsdagblad.nl/cnt/dmf20190116_60202785/miljoenen-voor-broedplaats-nieuwe-nucleaire-geneesmiddelen-in-petten?utm_source=google&utm_medium=organic.
- [4] MEDraysintell (Goethals, P.-E. en Zimmermann, R.), Nuclear Medicine World Market Report & Directory, edition 2017, 2018; MEDraysintell (Goethals, P.-E. en Zimmermann, R.), Nuclear Medicine Market Report & Directory, edition 2019.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag