



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

Leveringszekerheid voor medische radionucliden - aanvullingen 2020

Uitbreiding op RIVM Rapporten 2019-0101,
2017-0063 en 2018-0075

RIVM-briefrapport 2020-0153
L.P. Roobol | C.E.N.M. Rosenbaum | I.R. de Waard



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

Leveringszekerheid voor medische radionucliden - aanvullingen 2020

Uitbreiding op RIVM Rapporten 2019-0101,
2017-0063 en 2018-0075

RIVM-briefrapport 2020-0153
L.P. Roobol | C.E.N.M. Rosenbaum | I.R. de Waard

Colofon

© RIVM 2018

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-2020-0153

L. Roobol (auteur), RIVM
C. Rosenbaum (auteur), RIVM
I. de Waard (auteur), RIVM

Contact:

Lars Roobol
Veiligheid\Meten en Monitoring
Lars.roobol@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid en Zorg in het kader van Ad hoc-vragen voor beleidsondersteuning

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

Publiekssamenvatting

Leveringszekerheid voor medische radionucliden -aanvullingen 2020

Het RIVM heeft aanvullend onderzoek gedaan naar de leveringszekerheid van diagnostische en therapeutische radionucliden voor Nederland.

Radioactieve stoffen kunnen worden gebruikt om een diagnose te stellen. Ook kunnen ze verschillende soorten kanker behandelen of pijn bestrijden, zogenoemde therapeutische radionucliden. Samen heten ze medische radionucliden. De meeste medische radionucliden worden in Europa gemaakt in zes kernreactoren, waarvan er één in Nederland staat (de HFR). Op een reactor na zijn deze installaties oud en zullen ze vroeg of laat moeten sluiten. In Nederland wordt overwogen een nieuwe reactor te bouwen, de Pallas.

De wereldmarkt is op dit moment fragiel: als één grote reactor of één van de gespecialiseerde laboratoria onverwacht uitvalt, kan het wereldwijd een probleem worden om medische radionucliden te leveren. De andere reactoren kunnen de vraag dan niet altijd opvangen. Bovendien neemt de vraag naar deze middelen toe. Nieuwe bestralingscapaciteit is dan ook nodig om te voorkomen dat er binnen 10 jaar zorgelijke tekorten ontstaan. Het is ook belangrijk om Europa zelfvoorzienend te houden door het bouwen van nieuwe bestralingsfaciliteiten met voldoende capaciteit zowel voor diagnostische als therapeutische radionucliden. De planning van initiatieven die gaande zijn, blijkt al jarenlang te optimistisch.

Naast nieuwe bestralingscapaciteit zijn alle onderdelen van de leveringsketen belangrijk voor de leveringszekerheid. Het gaat dan om de aanvoer van grondstoffen, betrouwbare reactoren of versnellers, laboratoria die een medisch product kunnen maken, betrouwbaar en efficiënt transport tussen deze schakels, en naar de ziekenhuizen.

Nederland heeft een groot deel van de leveringsketen in eigen land. Hierdoor is Nederland goed in staat om nieuwe radiofarmaceutische producten te ontwikkelen. De aanwezigheid van academische ziekenhuizen, een reactor en gespecialiseerde laboratoria dragen daaraan bij. Als de HFR moet sluiten en er wordt geen andere bestralingsfaciliteit gerealiseerd, dan verliest Nederland een belangrijke schakel in de leveringsketen.

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

Synopsis

Guaranteed supply of medical radionuclides – additions 2020

RIVM has carried out additional research into the guaranteed supply of diagnostic and therapeutic radionuclides for the Netherlands. Radioactive substances can be used for making a diagnosis. There are also radioactive substances that can treat various sorts of cancer, or serve as pain relief, the so-called therapeutic radio-isotopes. Together, these substances are called medical radionuclides. Most of these medical isotopes are made in Europe, in six nuclear reactors, one of which is located in the Netherlands (the HFR). All but one reactors are advanced in age and sooner or later they will have to be closed. The Netherlands are considering to build a new reactor: Pallas.

At this moment, the world market is fragile: the unexpected closing of one reactor or one specialised laboratory could already lead to worldwide problems in the supply of medical radionuclides. The other reactors cannot always absorb the increased demand. Moreover, demand for these substances is increasing. Therefore, it is necessary to build new irradiation capacity within the next 10 years, in order to prevent large scale shortages. It is also important to keep Europe self-sufficient by increasing the irradiation capacity with enough capacity for diagnostic as well as therapeutic radionuclides. For years, the planning of the projects underway have proven to be too optimistic.

Next to new irradiation capacity, all links of the supply chain are important for guaranteed supply: the supply of raw materials, dependable reactors or particle accelerators, laboratories for making radiopharmaceutical products, dependable and efficient transport between these links, and to the hospitals.

A large part of the supply chain is situated in the Netherlands. This makes that the Netherlands are in a good position to develop new radiopharmaceutical products. The presence of academic hospitals, a reactor and specialised laboratories is contributing to that fact. If the HFR has to close and no other irradiation facility will be developed the Netherlands will lose an important link in the supply chain.

Keywords: isotopes, medical radionuclides, diagnostics, therapy, reactor, particle accelerator, guaranteed supply, employment

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Inleiding — 13

- 1.1 Achtergrond en aanleiding — 13
- 1.2 Onderzoeksvragen — 13
- 1.3 Leeswijzer — 14

2 Achtergrondinformatie medische radionucliden — 15

- 2.1 Medische diagnostiek en therapie — 15
- 2.2 Productie in bestralingsfaciliteit — 16
- 2.3 Leveringsketen — 17
- 2.4 Leveringszekerheid: huidige situatie van vraag en aanbod — 18
 - 2.4.1 Huidige gebruik van radionucliden in Nederland — 18
 - 2.4.2 Alternatieve radionucliden en alternatieven voor nucleaire geneeskunde — 20
 - 2.4.3 Huidige productiecapaciteit van molybdeen-99 — 20
 - 2.4.4 Huidige leveringsproblemen — 21
 - 2.5 Leveringszekerheid: toekomstige vraag en aanbod — 21
 - 2.5.1 Prognoses toekomstige productiecapaciteit molybdeen-99 — 21
 - 2.5.2 Beschikbare bestralingscapaciteit — 27
 - 2.5.3 Prognoses toekomstige productiecapaciteit therapeutische radionucliden — 28
 - 2.5.4 Prognose vraag naar diagnostische medische radionucliden — 29
 - 2.5.5 Prognose vraag naar therapeutische medische radionucliden — 30
- 2.6 Full Cost Recovery — 31
- 2.7 Kennis en werkgelegenheid — 32

3 Vraag 1 - Is de bouw van een nieuwe productiefaciliteit in Nederland noodzakelijk? — 33

- 3.1 Rol in de ontwikkeling van medicijnen op basis van isotopen — 33
- 3.2 Betekenis van een Nederlandse productiefaciliteit voor de Nederlandse gezondheidszorg — 33
- 3.3 Werkgelegenheid en kennisinfrastructuur — 34
- 3.4 Discussie en conclusie — 35

4 Vraag 2 - Welke alternatieve productiefaciliteiten zijn of komen beschikbaar? — 37

- 4.1 Huidige productiefaciliteiten — 37
- 4.2 Toekomstige productiefaciliteiten — 37
- 4.3 Complexe versnellers in combinatie met kernreactoren — 41

5 Vraag 3 - Samenwerkingsverbanden en vormen van financiering — 43

- 5.1 Nederland — 43
- 5.2 België — 44
- 5.3 Frankrijk — 44
- 5.4 Duitsland — 45
- 5.5 Tsjechië — 45
- 5.6 Polen — 45
- 5.7 Canada — 46

5.8	Verenigde Staten — 46
5.9	Australië — 47
5.10	Conclusie — 47
6	Vraag 4 - Waarom bouwen landen niet hun eigen reactor? — 49
7	Vraag 5 - Welke beleidsopties heeft VWS als er geen nieuwe productiefaciliteit in Nederland komt? — 51
8	Bronnen — 53
9	Bijlage A: Enquête onder stakeholders: productiefaciliteiten — 55
9.1	Vragen aan leveranciers — 55
9.1.1	Vragen aan bestaande bestralingsfaciliteiten — 55
9.1.2	Vragen aan toekomstige bestralingsfaciliteiten — 55
9.2	Resultaten enquête — 56
9.2.1	Samenvatting — 56
9.2.2	Antwoorden LVR-15 (Tsjechië) — 57
9.2.3	Antwoorden ILL Grenoble (Frankrijk) — 59
9.2.4	Antwoorden NorthStar (Verenigde Staten) — 61
9.2.5	Antwoorden SHINE (Verenigde Staten) — 63
9.2.6	Antwoorden Pallas (Nederland) — 69
10	Bijlage B: Vragen aan stakeholders: ziekenhuizen — 72
10.1	Vragen aan gebruikers (afdelingen nucleaire geneeskunde) — 72
10.2	Resultaten enquête — 73

Samenvatting

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

Op dit moment lopen er (nieuwe) initiatieven die in de toekomst de capaciteit zullen vergroten voor de productie van molybdeen-99/technetium-99m, maar ook voor een aantal therapeutisch gebruikte stoffen, zoals lutetium-177. Deze initiatieven worden ontwikkeld in België, Canada, Duitsland, Frankrijk, Nederland en de Verenigde Staten.

Vraag en aanbod radionucliden

De vraag naar molybdeen-99/technetium-99m in de wereld zal op de lange termijn stijgen. In de westerse wereld is die verwachte stijging klein, 0,5% per jaar. Voor de opkomende economieën variëren de geschatte percentages tussen 5% en 8% jaarlijkse stijging van de vraag.

De voorspelling voor de prognose van het aanbod is onzeker: het door de producenten zelf aangegeven tijdspad voor het in productie gaan van nieuwe initiatieven is over het algemeen genomen te ambitieus gebleken. Of de nieuwe bestralingsfaciliteiten ook daadwerkelijk op de aangegeven tijdstippen de hoeveelheden kunnen produceren die zij opgeven, is onzeker.

Reactoren produceren naast molybdeen-99 ook een lange reeks (meer dan 50) andere radionucliden, in kleinere tot zeer kleine 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 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. In 2021 komt er een rapport uit over de leveringszekerheid van therapeutische radionucliden, geschreven in opdracht van de Europese Commissie.

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 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.

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, dan zullen er ondanks dat al binnen enkele jaren tekorten ontstaan. Aan de

andere kant zijn er ook hier nieuwe initiatieven in de markt. De reactor van het Institut Laue-Langevin in Grenoble (Frankrijk) bestraalt nu ook lutetium-177, en de Canadese firma Bruce Powers claimt per 2022 grote (maar ons onbekende) hoeveelheden lutetium-177 te zullen leveren, in samenwerking met het Duitse biotechnologisch-farmaceutische bedrijf ITM (Isotopen Technologie München).

Productiefaciliteiten

Bijna alle huidige 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 Jules Horowitz Reactor (JHR).

De FRM-II is geoptimaliseerd voor het doen van wetenschappelijk onderzoek. Men produceert routinematig lutetium-177 en holmium-166. Vanaf 2022 verwacht men ook molybdeen-99 te kunnen leveren. De productiecapaciteit voor het maken van medische radionucliden 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.

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 zelf in 2028 molybdeen-99 te kunnen leveren met deze nieuwe technologie.

Financiering

Alle bestaande productiereactoren in de wereld worden gesubsidieerd door overheden. Dit heeft invloed op de kosten die de bestralingsfaciliteiten in rekening brengen. 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).

Het niet bereiken van FCR bemoeilijkt het ontwikkelen en bouwen van nieuwe productiecapaciteit, omdat de (te) lage prijzen er voor kunnen zorgen dat een investering moeilijker terugverdiend kan worden.

Voorzienings- en leveringszekerheid

Voorzieningszekerheid wordt bereikt door de leveringsketen te optimaliseren. Belangrijke pijlers in die keten zijn: (1) een stabiele aanvoer van grondstoffen, al dan niet isotopisch verrijkt; (2) betrouwbare bestralingsfaciliteiten (reactoren, versnellers) met een hoge beschikbaarheid; (3) betrouwbare verwerkingsfaciliteiten (radiochemische, "hot cell" laboratoria) met een hoge beschikbaarheid; (4) betrouwbare radiofarmaceutische faciliteiten met een hoge beschikbaarheid; (5) betrouwbaar en efficiënt transport tussen deze schakels, en uiteindelijk van het farmaceutische bedrijf naar de ziekenhuizen.

Gegeven de huidige gang van zaken binnen de industrie, helpt het beschikbaar hebben van al deze onderdelen van de keten in een land niet voor de leveringszekerheid in dat land, omdat er geen "recht van voorrang" is vastgelegd. Wel is het een voordeel voor een werelddeel als Europa om de hele keten "in huis" te hebben: bij incidenten als COVID-19 blijkt wegvervoer betrouwbaarder dan luchtverkeer.

Mocht de HFR sluiten zonder dat er een andere bestralingsfaciliteit gerealiseerd wordt, dan verliest Nederland een belangrijke schakel in 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.

Als er op middellange termijn (10 jaar) geen nieuwe initiatieven op de markt voor medische radionucliden verschijnen, dan kunnen er zorgwekkende tekorten op de markt ontstaan. De volgende aspecten spelen daarbij een rol:

- Een groot deel van de huidige installaties is oud. Wanneer, en of de productie (deels) komt stil te liggen, is niet te voorspellen. Maar de kans daarop wordt groter naarmate de leeftijd van de installatie vordert. Bovendien leveren de HFR en de BR2 beiden ongeveer 30% van de wereldmarkt. Het uitvallen van één van deze installaties heeft dus grote impact op de wereldmarkt.
- De termijn waarop nieuwe initiatieven in gebruik zullen zijn en producten kunnen leveren, is niet goed te voorspellen. De voorspellingen van de afgelopen 10 jaar van de fabrikanten over het beschikbaar komen van nieuwe productiecapaciteit, zijn zonder uitzondering te optimistisch gebleken.
- De initiatieven met versnellers (zoals SHINE, Lighthouse, ...) voor het produceren van molybdeen zijn in ontwikkeling, maar geen van deze initiatieven produceert op dit moment al. Op het moment dat één van deze initiatieven gaat produceren, kunnen zij in een deel van de wereldwijde vraag aan molybdeen voorzien (SHINE claimt 30%).
- Als er nieuwe initiatieven zijn die binnen een aantal jaren een product weten te ontwikkelen dat leverbaar is in ziekenhuizen, dan zou vanaf dat moment de leveringszekerheid van molybdeen-99 verbeteren.
- Bij het uitvallen van één van de wereldspelers zal, zoals ook al eerder is gebeurd, de capaciteit bij andere faciliteiten worden opgevoerd om de productie te verhogen en de leveringen naar ziekenhuizen te kunnen uitvoeren. Bij de molybdeen-99 tekorten van 2009-2010 (door uitval van de HFR) was dit niet binnen een

jaar gerealiseerd en was er pas weer verzekerde aanvoer toen de HFR weer beschikbaar werd.

Ervaringen uit de Nederlandse ziekenhuizen leren ons, dat het systeem van leverantie van medische radionucliden op dit moment al minder zeker is dan bijvoorbeeld ons stroomnet: er is een uitgebreide casuïstiek beschikbaar vanuit de Nederlandse ziekenhuizen waaruit blijkt, dat de leveranties regelmatig kortdurend stokken. Dit blijkt vaak om logistieke redenen (vertraagde vluchten etc.) te gebeuren.

De genoemde punten hierboven gaan over de levering van molybdeen voor diagnostische verrichtingen. Voor de therapeutische isotopen zoals lutetium-177, jodium-131 en iridium-192 zal het uitvallen van één van de reactoren waarschijnlijk voor een langduriger tekort zorgen. Iridium-192 (voor radiotherapie) kan niet in de juiste kwaliteit worden geproduceerd met een versneller. In de wereld zijn er wel initiatieven om de productiecapaciteit voor lutetium-177 en jodium-131 te vergroten, bijvoorbeeld bij Bruce Power en SHINE. Maar ook de vraag groeit vrij snel, en het is onduidelijk of het aanbod zo veel sneller stijgt dan de vraag, om binnen een aantal jaren het uitvallen van een producent als de BR2 of de HFR te kunnen compenseren. Het grootschalig meer produceren van therapeutische isotopen door andere centrales vergt een traject van verschillende jaren.

Kortom, bij het uitvallen van één van de grote huidige bestralingsfaciliteiten op de wereldmarkt voor molybdeen/technetium, zal de invloed op de leveringszekerheid tijdsafhankelijk zijn. Als deze faciliteiten uitvallen op kortere termijn zonder dat er al (goed draaiende en leverende) nieuwe initiatieven beschikbaar zijn, dan zal er een tekort aan medische isotopen ontstaan. Gebeurt het uitvallen op langere termijn, dan kunnen de initiatieven die dan gerealiseerd zijn en hun productie betrouwbaar op orde hebben wellicht (een deel van) de productie overnemen. Dit geldt echter alleen voor de diagnostische isotopen. Voor de therapeutische isotopen hangt het van veel factoren af. Voor andere belangrijke stoffen zoals lutetium-177 en jodium-131 verwachten wij ook tekorten. Hoe groot deze zullen zijn, hangt af van het tempo en de hoeveelheden waarin alternatieve producenten de markt kunnen voorzien. Op lange termijn zullen de meeste reactoren in Europa gesloten zijn, en zal Europa niet meer zelfvoorzienend kunnen zijn, tenzij er nieuwe bestralingscapaciteit wordt bijgebouwd.

Geen land ter wereld is het gelukt om volledig privaat gefinancierd een reactor voor de productie van medische radionucliden te bouwen. Een kleine 2 MW reactor (qua omvang vergelijkbaar met die in Delft), met kosten in de orde van 100 miljoen euro, lijkt in de VS wel privaat te financieren te zijn. Andere initiatieven in de VS steunen óf op kennis die eerder is opgedaan, óf op de capaciteit van reeds bestaande onderzoeksreactoren, die staatsgefinancierd zijn. Een uitzondering daarop lijken SHINE, NorthStar en Niowave, die in de VS met beperkte subsidie ieder een productiecapaciteit voornemens zijn te bouwen, gebaseerd op versnellertechnologie.

Ook in de andere landen is de bestralingscapaciteit voor het produceren van medische radionucliden zodanig, dat deze (grotendeels) staatsgefinancierd is. Dat kan óf via de financiering van de bouw van een nieuwe reactor of faciliteit, óf via het hebben van een al bestaande, staatsgefinancierde faciliteit, waar het produceren van medische radionucliden tegen marginale meerkosten te realiseren is.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond en aanleiding

Medische radionucliden zijn radioactieve stoffen die in een ziekenhuis worden toegepast voor diagnostiek van allerlei ziekten, zoals kanker en hartafwijkingen, of voor (kanker)therapie. Een deel van deze stoffen kan alleen met deeltjesversnellers gemaakt worden, en andere alleen met kernreactoren.

De kernreactoren die op dit moment de productie verzorgen zijn oud, en daarom zijn er nieuwe initiatieven nodig om de aanvoer van deze medische radionucliden zeker te stellen voor de toekomst.

De initiatieven die nu op tafel liggen vallen uiteen in drie categorieën:

1. Het bouwen van nieuwe (productie)kernreactoren voor medische radionucliden.
2. Het geschikt maken van bestaande (oude) kernreactoren voor het produceren van radionucliden.
3. Het ontwikkelen van nieuwe technologie waarbij deeltjesversnellers gebruikt worden om de medische radionucliden te produceren die tot nu toe tot het domein van de kernreactoren behoren.

1.2 Onderzoeksvragen

Het RIVM heeft van het ministerie van VWS het verzoek ontvangen, om een rapport te schrijven over de leveringszekerheid van medische radionucliden en de rol die de Pallasreactor hierin speelt. Specifiek zijn de volgende vragen gesteld:

1. Is het noodzakelijk om in Nederland nieuwe productiecapaciteit te bouwen?
 - a. Speelt Pallas of een alternatief een centrale rol in de ontwikkeling van medicijnen op basis van isotopen?
 - b. Wat betekent de Pallasreactor, de alternatieven en/of het niet hebben hiervan voor de gezondheidszorg in Nederland?
 - c. Hoe belangrijk is Pallas of een alternatief voor hoogwaardige werkgelegenheid en kennisinfrastructuur?
2. Wanneer zijn de eventuele alternatieven beschikbaar?
3. Welke samenwerkingsverbanden zijn er in andere landen en welke vorm van financiering krijgen deze initiatieven (bestaande initiatieven en initiatieven die in ontwikkeling zijn)?
4. Waarom durven andere landen wel te vertrouwen op de markt, oftewel waarom zijn zij niet zelf een reactor aan het bouwen?
5. Welke beleidsopties heeft VWS als er geen nieuwe productiefaciliteit in Nederland komt?

Deze vragen zijn beantwoord door de eerder door het RIVM over dit onderwerp geschreven rapporten te beschouwen [1-4], door actuele openbare gegevens te verzamelen en door een aantal stakeholders een vragenlijst in te laten vullen. Voor de vragen en de antwoorden die door de stakeholders gegeven zijn, zie bijlagen A en B.

1.3 Leeswijzer

In hoofdstuk 2 van dit rapport is achtergrondinformatie gegeven over medische radionucliden. Hierin is de rol van medische radionucliden in de gezondheidszorg belicht en de leveringsketen. Daarna volgt een uiteenzetting van de huidige situatie met betrekking tot leveringszekerheid (vraag en aanbod), en van de prognoses voor de toekomst.

In hoofdstuk 3 tot en met 7 worden de onderzoeksvragen besproken. Hierbij wordt teruggegrepen op de kennis en informatie uit hoofdstuk 2, en op de resultaten van de enquêtes onder stakeholders.

De inhoud van de enquêtes onder stakeholders (productiefaciliteiten en ziekenhuizen) en de antwoorden van de respondenten staan in bijlagen A en B.

2 Achtergrondinformatie medische radionucliden

2.1 Medische diagnostiek en therapie

Voor het stellen van diagnoses (door middel van medische beeldvorming van het lichaam) en voor het geven van (anti-kanker)therapie, gebruiken nucleair geneeskundigen en radiotherapeuten veel verschillende soorten medische radionucliden. Deze stoffen zijn uitgezocht om hun specifieke eigenschappen, zoals de deeltjes of energie die zij uitstralen, hoe snel ze vervallen (dat wil zeggen, overgaan in een andere stof), en hoe gemakkelijk zij chemisch aan andere stoffen te koppelen zijn. Een groot deel van de diagnostische onderzoeken wordt gedaan met technetium-99m, dat een dochternuclide is van (het tot nog toe door reactoren geproduceerde) molybdeen-99. Een ander veel gebruikte radionuclide is fluor-18, wat met name gebruikt wordt voor PET-scans. Fluor-18 wordt geproduceerd met een deeltjesversneller (een cyclotron) en zal daarom in dit rapport buiten beschouwing worden gelaten.

Door radionucliden te koppelen aan biologische moleculen (suikers of eiwitten bijvoorbeeld), kan men gericht bepaalde processen zichtbaar maken in het lichaam. Suikers zoeken bijvoorbeeld spieren op (o.a. het hart), en kalk gaat naar de botten toe. Daarnaast bestaan complexe eiwitten, die specifiek aan een bepaald soort kankercellen binden. Het biologische molecuul is te zien als het voertuig dat naar een bepaalde plek in het lichaam reist, en de radionuclide als het lampje dat ter plekke straling uitzendt. De uitgezonden straling wordt met een speciale camera opgevangen en omgezet in een beeld voor diagnostiek.

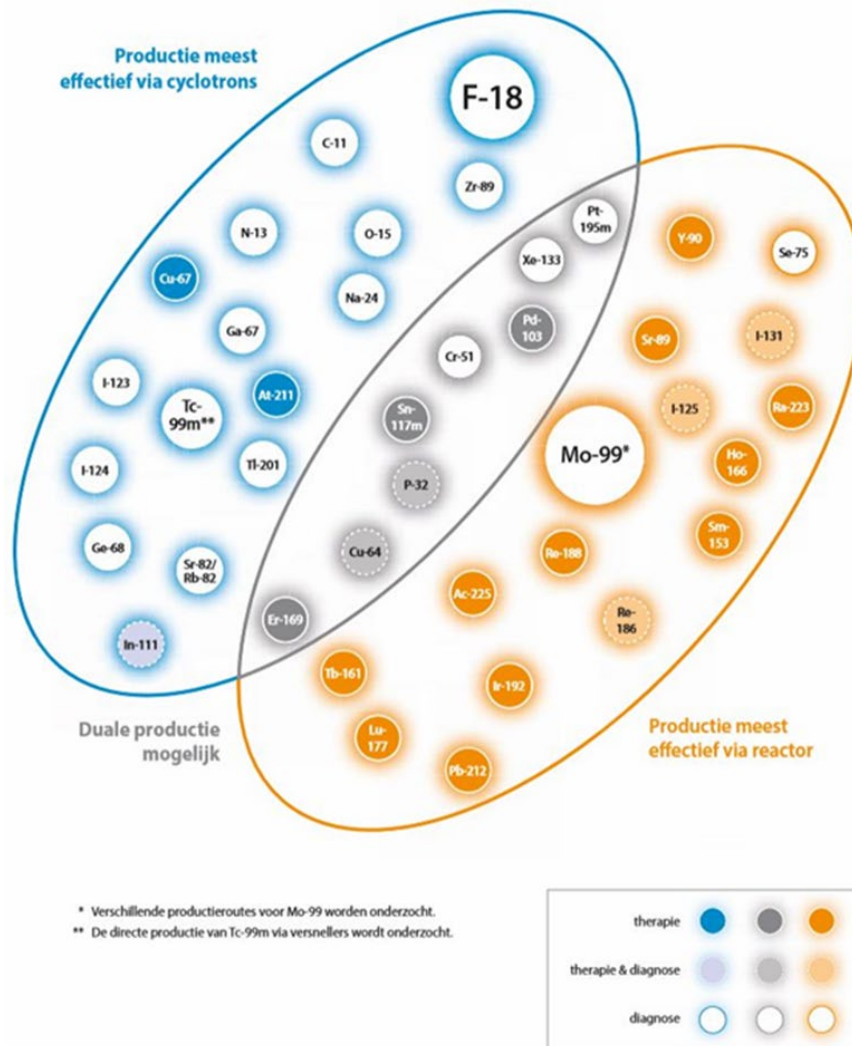
De uitgezonden straling kan ook worden gebruikt om aanwezige kankercellen te doden. De radionuclide wordt dan gebruikt als therapie. De nieuwste ontwikkelingen zijn theranostics, wat een samenvoeging is van therapie en diagnose [5]. Bij theranostics kan aan een tracer eerst de ene radionuclide worden gekoppeld voor diagnostiek (bijvoorbeeld gallium-68 aan dotatoc voor neuroendocriene tumoren) en vervolgens een andere radionuclide aan deze zelfde tracer voor de behandeling (bijvoorbeeld lutetium-177, ook weer aan dotatoc). De ontwikkeling hiervan startte ruim 75 jaar geleden met het gebruik van jodium-131 voor diagnostiek en behandeling van schildklierkanker, maar is in recente jaren een vlucht aan het nemen, onder andere voor diagnostiek en behandeling van prostaatkanker met PSMA-gekoppelde radionucliden [6].

Ziekenhuizen kopen voor de onderzoeken met technetium-99m een generator in. In deze generator zit molybdeen-99, dat vervalt naar technetium-99m. Het laboratorium in het ziekenhuis kan per onderzoek uit de generator de benodigde technetium-99m "melken"; de generator wordt daarom ook wel "koe" genoemd. De vervalsnelheid (halveringstijd) waarmee molybdeen-99 vervalt, is zodanig, dat na ongeveer een week de generator te weinig technetium-99m geeft voor medische beeldvorming. Er moet dan een nieuwe generator worden geleverd [2-4].

2.2 Productie in bestralingsfaciliteit

Er zijn grofweg twee groepen medische radionucliden: één groep die alleen efficiënt geproduceerd kan worden met een kernreactor, en één groep die alleen efficiënt geproduceerd wordt met een deeltjesversneller, zoals een cyclotron. Een beperkte categorie radionucliden kan zowel met een reactor als met een deeltjesversneller gemaakt worden (zie figuur 2.1).

Momenteel is het meest gebruikte medische radionuclide, molybdeen-99/technetium-99m, alleen met een kernreactor te produceren. Echter, de laatste jaren zijn veel innovatieve initiatieven ontstaan, die beogen om molybdeen-99 met een deeltjesversneller te gaan maken. Deze deeltjesversnellers zijn wel grotere en meer complexe installaties dan een cyclotron.



Figuur 2.1 Overzicht van productiemethoden van radionucliden [7]. Bepaalde radionucliden kunnen alleen met een reactor worden geproduceerd (gele groep), andere alleen met een versneller (blauwe groep). Een beperkte categorie radionucliden kan met beide productiemethoden gemaakt worden (grijze groep).

2.3 Leveringsketen

De bestraling van medische radionucliden maakt slechts een deel uit van een complexe leveringsketen. De belangrijkste stappen uit die keten zijn:

1. het verkrijgen van het (verrijkte of onverrijkte) basismateriaal;
2. het bestralen van dat materiaal;
3. het radiochemisch scheiden van het gewenste nucliden uit het bestraalde materiaal;
4. het radiofarmaceutisch proces dat zekerstelt dat het eindproduct aan de kwaliteitseisen (o.a. voor zuiverheid) voldoet.

Figuur 2.2 toont deze complexe leveringsketen voor molybdeen-99 [8]. De bestralingsfaciliteiten ("Irradiators"), de verwerkers van het bestraalde materiaal ("Mo-99 suppliers"), en de farmaceuten ("Technetium generators") hebben een internationaal netwerk gevormd. Zij hebben samenwerkingsverbanden met elkaar, en kopen over en weer bij elkaar in.

Nederland is in de bijzondere positie dat een groot deel van de leveringsketen van medische radionucliden in eigen land aanwezig is: van onderzoek en ontwikkeling, via (isotopische) de verrijking van grondstoffen, de bestraling daarvan en de verwerking tot radiofarmaceutische ingrediënten en producten. Desondanks heeft de Nederlandse staat weinig regie op de leveringsketen. Dit komt door de internationale samenwerking van alle partners in de keten, en doordat dat netwerk in zo sterke mate verknoopt is.

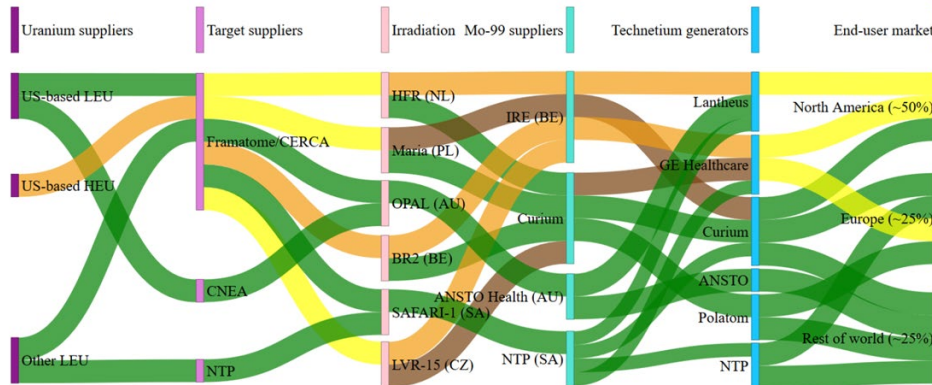
Bij tekorten, veroorzaakt door onverwachte uitval van één van de knooppunten in het netwerk, zullen de farmaceutische bedrijven die molybdeen-99/technetium-99m leveren aan de ziekenhuizen, de tekorten naar rato verdelen. Bijvoorbeeld: bij een wereldwijd tekort in een gegeven week van 10%, krijgen alle klanten 10% minder dan zij besteld hebben. Of een land bijdraagt aan de leveringsketen is hierbij niet van belang.

De zwakke plekken in de leveringsketen zijn hoge leeftijden van de bestaande reactoren, en de beschikbaarheid van de hot cell laboratoria (processing labs) waar het molybdeen-99 radiochemisch uit de bestraalde uraniumplaatjes wordt gezuiverd.

Twee van deze oude reactoren, de BR2 in Mol (België) en de HFR in Petten, leveren samen ongeveer 60% aan de wereldbehoefte aan molybdeen-99. Bovendien wordt al het in Europa bestraalde molybdeen-99 verwerkt in slechts twee radiochemische (hot cell) laboratoria, Curium in Petten en IRE in Fleurus (België). Langdurige uitval van één van beide reactoren of laboratoria zou op dit moment wereldwijd ernstige gevolgen voor de levering van molybdeen-99 hebben: ongeveer 30% van de vraag die er in de wereld is. Dat dit jaren zal aanhouden, wordt aanschouwelijk gemaakt in figuur 2.7 in paragraaf 2.3.

Hoewel wij voor de therapeutische radionucliden minder informatie beschikbaar hebben, is het waarschijnlijk dat voor therapeutische radionucliden ongeveer dezelfde uitvalpercentages gelden, als er een reactor zou uitvallen. Er zijn echter meer hot cell laboratoria in Europa beschikbaar die de therapeutische radionucliden zouden kunnen

verwerken, of daar op termijn van enkele jaren geschikt voor kunnen worden gemaakt.



Figuur 2.2 Het internationale leveringsnetwerk voor molybdeen-99/technetium-99m. De groene paden geven productie op basis van laagverrijkt uranium (LEU) aan, de oranje die op basis van hoogverrijkt (HEU), geel op basis van beiden, en bruine paden geven back-up routes aan, die alleen in bijzondere gevallen ingezet worden [bron: [8] (figuur 108)].

2.4 Leveringszekerheid: huidige situatie van vraag en aanbod

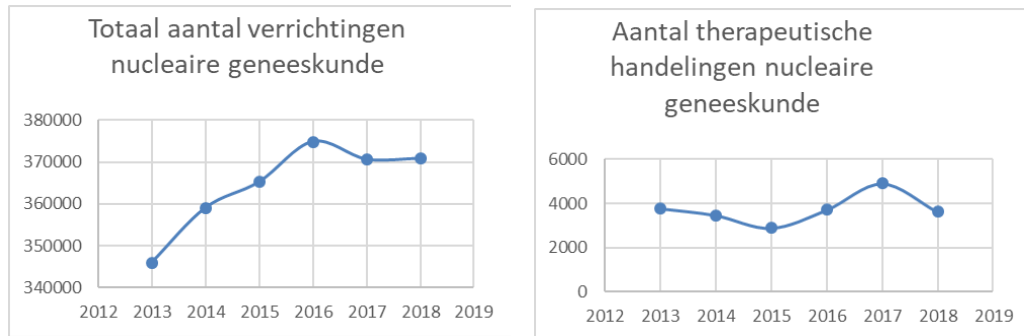
Leveringszekerheid ontstaat door de hele leveringsketen te optimaliseren. De combinatie van een zekere aanvoer van grondstoffen met een samenwerkende bestralingsfaciliteit, een radiochemisch en een radiofarmaceutisch laboratorium bepaalt de betrouwbaarheid van het systeem.

2.4.1 Huidige gebruik van radionucliden in Nederland

In Nederland worden veel verschillende medische radionucliden toegepast. De vraag naar deze stoffen is echter zeer ongelijk verdeeld. Sommige radionucliden, zoals technetium-99m, worden enorm veel toegepast (molybdeen-99/technetium-99m), circa 300.000 toedieningen per jaar, en andere radionucliden veel minder vaak, soms slechts enkele honderden malen per jaar.

In figuur 2.3 is in de linker grafiek het totaal aantal verrichtingen in de nucleaire geneeskunde van 2013 tot en met 2018 weergegeven. De toename bedraagt ongeveer 1-2% per jaar. In de rechter grafiek van figuur 2.3 is het aantal nucleair geneeskundige therapieën uitgezet tegen de tijd.

De groei van behandelingen, zoals bijvoorbeeld met lutetium-177, is deels van recenter datum dan 2018 en daardoor nog niet zichtbaar in deze grafiek. Bovendien worden nieuwe therapieën in het begin niet altijd gedeclareerd en zijn daardoor dan niet terug te zien in deze gegevens.



Figuur 2.3 De linker grafiek toont het totaal aantal verrichtingen (diagnostiek en therapie samen) in de nucleaire geneeskunde in Nederland van 2013 tot en met 2018. In de rechter grafiek is het aantal nucleair geneeskundige therapieën weergegeven [9].

Tabel 2.1 geeft voor de meest gebruikte reactor-geproduceerde medische radionucliden weer, of de stoffen gebruikt worden voor diagnose of therapie, met welke technieken ze geproduceerd worden, en hoe vaak zij op dit moment per jaar in Nederland worden toegepast. Het aantal verrichtingen is niet altijd gelijk aan het aantal patiënten: bij de meeste onderzoeken of therapieën krijgt een patiënt eenmaal, maar soms ook een aantal malen een radioactieve stof toegediend.

Tabel 2.1 De meest gebruikte reactor-geproduceerde medische radionucliden in Nederland.

Radionuclide	Toepassing	Productie	Aantal verrichtingen in Nederland per jaar
Yttrium-90	Therapie	Reactor	25
Technetium-99m	Diagnose	Reactor (Complexe versneller ^e)	Circa 300.000 ^a
Jodium-125	Therapie	Reactor	Circa 4000 ^b
Jodium-131	Therapie	Reactor (Complexe versneller ^e)	1.394
Iridium-192	Therapie	Reactor	Circa 1.100 ^c
Holmium-166	Therapie	Reactor	Circa 50
Lutetium-177	Therapie	Reactor	Schatting 900 ^d

a Schatting op basis van het totaal aantal verrichtingen met medische radionucliden.

b Dit is een schatting op basis van de zorgcode voor "lokaliseren mammatumors" (18.300 maal in 2018) en de aantallen uit de enquête in bijlage B. Hierbij ligt het aantal I-125 verrichtingen lager dan de gedeclareerde zorgcode voor lokalisatie (want dat kan ook op andere manieren, bijvoorbeeld met een draad), maar hoger dan in de enquête, aangezien lang niet alle ziekenhuizen de enquête hebben ingevuld en ook weinig informatie van de radiotherapie beschikbaar is op dit moment voor I-125.

c Er zijn in Nederland ca. 700 baarmoederhalskankerpatiënten per jaar (bron: IKNL) waarvan de helft iridium brachytherapie krijgt (350 patiënten), 1900 baarmoederslijmvlies (endometrium) kanker patiënten per jaar waarvan 35% iridium-brachytherapie krijgt (= 665 patiënten), ca. 50 vaginacarcinoompatiënten die iridium-brachytherapie nodig hebben.

d Schatting op basis van gegevens uit de enquête.

e Met complexe versneller wordt bedoeld de klasse van deeltjesversnellers zoals gebruikt door Lighthouse, SHINE, etc. Qua omvang en complexiteit is hun plaats ergens tussen een cyclotron en een onderzoeksreactor in.

Het aantal verrichtingen of patiënten vertelt niet het hele verhaal. Het is ook van belang wat de toepassingen opleveren in termen van diagnose, genezing, extra levensjaren en kwaliteit van leven. En soms zijn er alternatieven voor verrichtingen of behandelingen.

Diagnostische onderzoeken tonen een aandoening aan of sluiten deze uit. Daarmee wordt de klinische medisch specialist geholpen in het proces van diagnostiek naar de klachten van de patiënt. Ook negatieve testresultaten (waarbij dus geen aanwijzingen voor de vermoede ziekte worden aangetroffen) geven hierbij richting.

Therapeutische behandelingen kunnen een patiënt genezen, maar ook een ongeneeslijk zieke patiënt levensverlenging en/of vermindering van pijn bieden. Daarbij is de kwaliteit van leven tijdens of na een behandeling ook van belang. De combinatie van levensverlenging en kwaliteit van leven wordt in een kosten-batenanalyse ook wel aangeduid met de term QALY, quality-adjusted life year ¹. Het zou een groter onderzoek dan nu in opdracht gegeven is, vergen om een uitspraak te doen over hoeveel gezonde levensjaren gewonnen zijn in Nederland of daarbuiten door toepassing van medische radionucliden.

2.4.2 *Alternatieve radionucliden en alternatieven voor nucleaire geneeskunde*
In [1] is een overzicht van de in Nederland gebruikte medische radionucliden opgenomen met mogelijke alternatieven. Voor een aantal onderzoeken kan soms een alternatief nuclide gebruikt worden. De nadelen zijn dan of een slechtere beeldkwaliteit en/of een hogere dosis. De Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde geeft aan dat alle vervangende technieken of onderzoeken second best zijn [1].

2.4.3 *Huidige productiecapaciteit van molybdeen-99*
Bijna alle reactoren in Europa die op dit moment radionucliden voor medische doeleinden kunnen maken, zijn 45 jaar of ouder, en bieden daarom geen zekere aanvoer van isotopen in de komende tien jaar. Uitzonderingen hierop zijn de Duitse Forschungsreaktor München (FRM-II) en de toekomstige Franse Jules Horowitz reactor (JHR) [3].

De FRM-II en de JHR zullen de totale productiecapaciteit voor molybdeen-99 vergroten. De jaarlijkse productie molybdeen-99 van die twee samen ligt tussen de productiecapaciteit van de HFR en BR2 in [3, 8]. Een studie uitgevoerd in 2018 in opdracht van de Europese Unie [8] concludeert dat er op de lange termijn, naast de FRM-II en de JHR, nog een reactor nodig zal zijn, die gespecialiseerd is in de productie van medische radionucliden, omdat reactoren als de HFR op de langere duur gaan sluiten. Pallas werd door de experts gezien als de meest waarschijnlijke kandidaat daarvoor.

Het expert panel concludeerde verder dat als er geen extra reactor gebouwd zal worden, Europa niet zelfvoorzienend kan zijn. Het zou zelfs tekorten op de wereldmarkt kunnen veroorzaken [3, 8]. Nu, twee jaar na die studie, zijn er nieuwe gegevens beschikbaar (o.m. over de ontwikkelingen in België en de Verenigde Staten) die erom vragen dat deze conclusie nog eens tegen het licht gehouden wordt. Zie hiervoor

¹ Zie bijvoorbeeld de definitie gegeven in: https://nl.wikipedia.org/wiki/Quality-adjusted_life_year

sectie 2.5, over de toekomstige vraag en aanbod van medische radionucliden.

2.4.4 *Huidige leveringsproblemen*

Zoals weergegeven in bijlage B, rapporteren acht van de negen responderende ziekenhuizen één of meerdere episoden van leveringsproblemen in 2019. Het gaat met name om de levering van molybdeen-99/technetium-99m. De door de ziekenhuizen genoemde oorzaken hiervoor zijn onder andere een tekort aan molybdeen-99 in Petten. De precieze plek van het probleem in de leveringsketen (reactor, radiochemisch laboratorium of de farmaceut) wordt hieruit niet duidelijk. Om meer inzicht hierin te krijgen, is contact opgenomen met NRG [10].

NRG bedrijft de reactor in Petten en beheert tevens de molybdeen productie faciliteit (MPF) daar. (De MPF is wat de OECD een "processing" of "hot cell" laboratorium noemt.) Voor de leveringszekerheid zijn twee zaken van belang: de beschikbaarheid en de betrouwbaarheid.

Met beschikbaarheid wordt het aantal dagen per jaar bedoeld dat de reactor beschikbaar is voor bestralingen. De reactor in Petten kan 270 dagen per jaar bestralen, en het radiochemische laboratorium (hot cell laboratorium) in Petten is 50 weken per jaar beschikbaar.

Met betrouwbaarheid wordt bedoeld dat de faciliteit volgens planning opereert. De betrouwbaarheid van het radiochemisch laboratorium was in 2019 100%, en de betrouwbaarheid van de reactor was 98,1%. In 2019 waren er eind oktober en begin december ongeplande onderbrekingen die 2 respectievelijk 3 dagen duurden. De door ziekenhuizen gerapporteerde leveringsproblemen vonden mogelijk plaats tijdens geplande onderbrekingen.

NRG laat desgevraagd weten: "Een direct verband tussen tekorten, zoals die door ziekenhuizen worden ervaren, en de bedrijfsvoering van reactoren, is vaak niet te leggen. Aan de ene kant zijn er verschillende schakels in de productieketen ná de reactor, anderzijds zijn het de radiofarmaceutische bedrijven die de distributie van het eindproduct naar ziekenhuizen (wereldwijd) verzorgen. De reactoren hebben daarop geen invloed. Het hebben van korte logistieke verbindingen is in het algemeen wel bevorderlijk voor de leveringszekerheid."

2.5 **Leveringszekerheid: toekomstige vraag en aanbod**

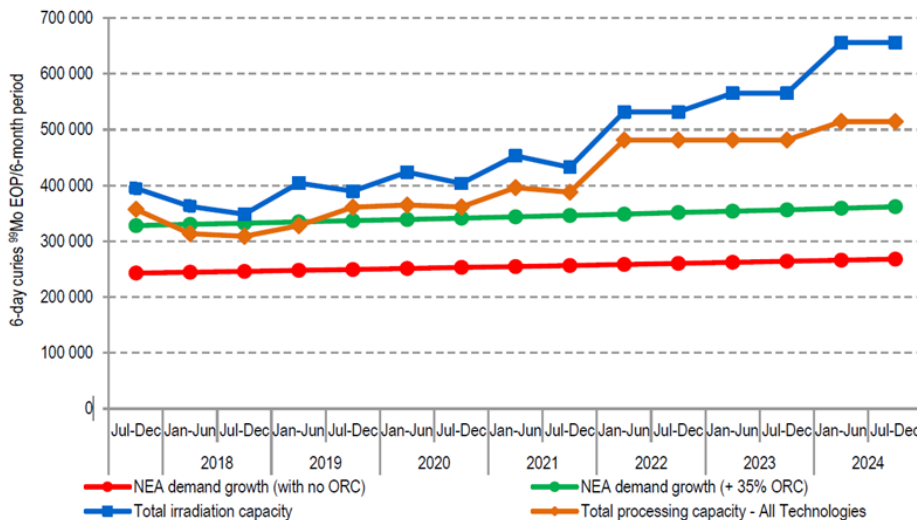
2.5.1 *Prognoses toekomstige productiecapaciteit molybdeen-99*

De OECD/NEA in Parijs maakt, in samenwerking met de industrie, jaarlijkse rapporten over de prognoses voor de levering van het meest gebruikte medische radionuclide, molybdeen-99. Het meest recente rapport is van 2019 en bestrijkt de periode 2019-2024 [11].

De OECD-NEA heeft in 2019 in hun rapport [11] drie scenario's voor de vraag naar, en productie- en (radiochemische) verwerkingscapaciteit van medische radionucliden uitgewerkt. Het betreft de volgende scenario's:

- A: gaat uit van de huidige operationele bestralings- en processingcapaciteit.

- B: voegt de nieuwe initiatieven toe. Hierbij is voor de niet-reactor initiatieven een slagingspercentage van 50% aangehouden om operationeel te zijn op het door hen aangegeven tijdstip.
- C: scenario B, maar met 2 jaar vertraging, omdat is gebleken dat de planning van de meeste initiatieven te ambitieus is.

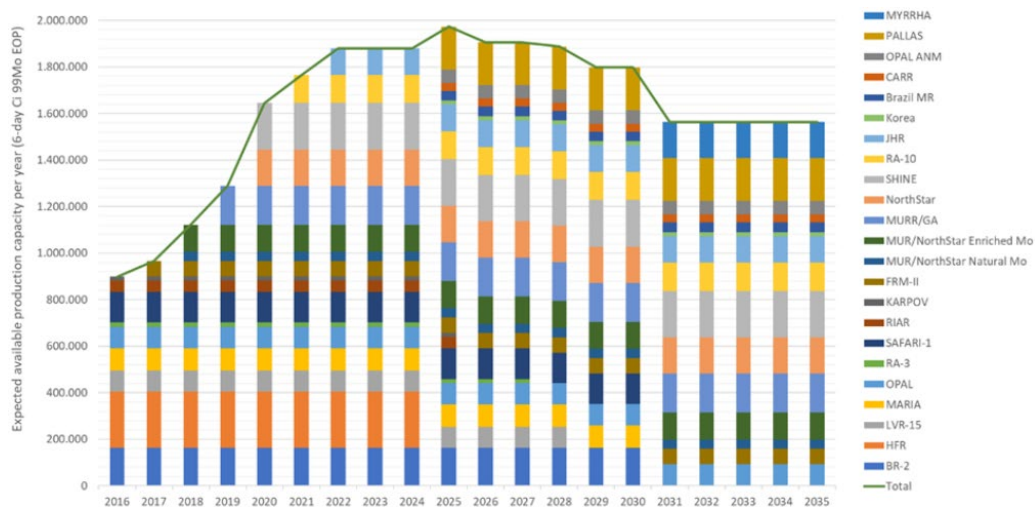


Figuur 2.4 Verwachte vraag en aanbod van molybdeen-99 per zes maanden [11]. Hierbij is aangenomen dat de door fabrikanten opgegeven data van het beschikbaar komen van de extra capaciteit altijd 2 jaar later uitvalt. Figuur uit het rapport van 2019; datapunten van 2018 betreffen gerealiseerde capaciteit, datapunten van 2019-2024 verwachte capaciteit. ORC staat voor outage reserve capacity.

Figuur 2.4 laat scenario C zien uit het OECD-NEA rapport van 2019. De datapunten van 2018 zijn hierin gerealiseerde capaciteit, en de datapunten vanaf 2019 de verwachte capaciteit. De rode lijn is de verwachte vraag naar molybdeen-99. De groene lijn ligt 35% (outage reserve capacity (ORC)) boven de rode lijn. Dat wordt gezien als voldoende "veiligheidsmarge" in capaciteit, zodat er te allen tijden aan de vraag kan worden voldaan, ook bij tijdelijke ongeplande stilstand van één van de bestralings- of processing faciliteiten.

In figuur 2.4 is te zien dat de levering van molybdeen-99 de komende jaren niet beperkt zal zijn door de beschikbare bestralingscapaciteit (blauwe lijn), maar door de beschikbare verwerkingscapaciteit in radiochemische laboratoria (de oranje lijn ligt onder de blauwe lijn). In 2018 lag de oranje lijn onder de groene, maar nog boven de rode. Dat betekent dat toen de verwerkingscapaciteit krap geweest is, en dat de 35% "veiligheidsmarge" niet gegarandeerd was in die periode. Ofwel: de onverwachte uitval van slechts één producent had in 2018 al voor tekorten op de wereldmarkt kunnen zorgen.

De oranje lijn ligt in deze prognose voor de periode 2019-2024 wel boven de groene lijn, die de vraag (plus een veiligheidsmarge van 35%) weergeeft. Verderop in deze paragraaf wordt bekeken hoe betrouwbaar dit soort prognoses zijn.



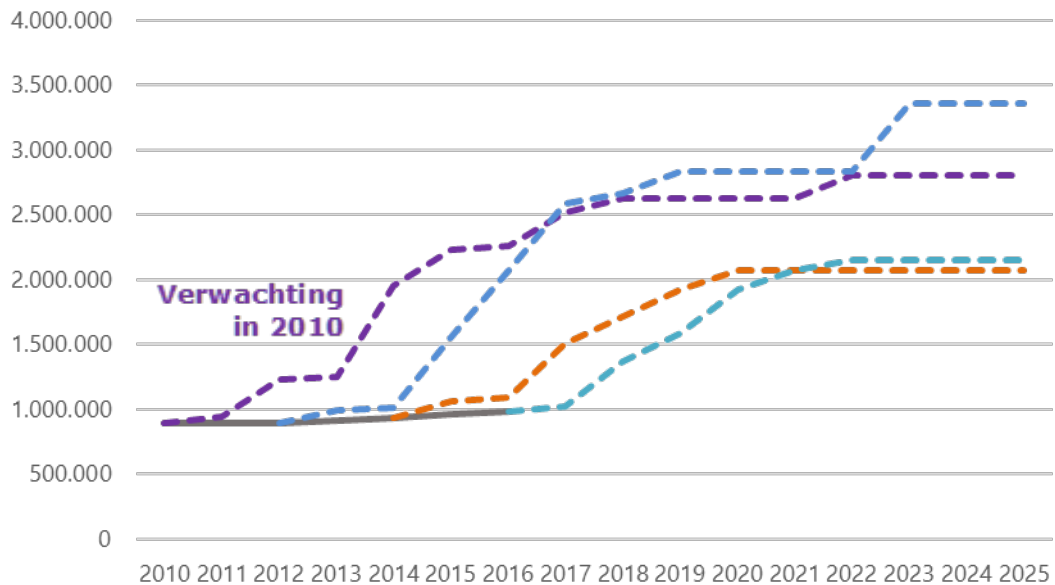
Figuur 2.5 Prognose tot 2035 voor de, door fabrikanten in 2016 opgegeven, jaarlijkse productiecapaciteit van molybdeen-99 [bron:[8], figuur 110].

Het SAMIRA (European Study on Medical, Industrial and Research Applications of Nuclear and Radiation Technology) initiatief kijkt in haar rapport van 2019 nog verder naar de toekomst, en geeft de prognose voor de productiecapaciteit tot 2035 weer [8]. Figuur 2.5 toont de betreffende figuur uit dat rapport, met de door fabrikanten (in 2016) opgegeven verwachte bestralingscapaciteit van molybdeen-99 tot 2035.

Als al deze voorspellingen uitkomen, dan laat figuur 2.5 zien dat er vanaf 2020 een enorm overschot aan productiecapaciteit op de molybdeen-99 markt zou zijn ontstaan. Immers, de jaarlijkse vraag naar molybdeen-99 is ongeveer 500.000 6-dagen curie (de getallen in figuur 2.4 zijn per zes maanden), terwijl de waarden in figuur 2.5 optellen naar een getal tussen de 800.000 (2016) en 1.900.000 6-dagen curie (2025).

Het is niet waarschijnlijk dat deze situatie zich zal voordoen. Waarschijnlijker is het dat een aantal grote spelers de markt zullen domineren, en dat andere projecten een kleinere omzet zullen behalen, of zelfs stopgezet worden. Nieuwe partijen die tussen nu en 5 jaar betrouwbaar significante hoeveelheden molybdeen-99 op de markt kunnen brengen van goede kwaliteit, hebben het voordeel de eerste te zijn, en maken het voor partijen die later komen lastiger om een significant marktaandeel te verwerven.

Op dezelfde manier hebben de partijen die nu de markt voor molybdeen-99 domineren een comfortabeler positie dan eventuele nieuwkomers, die zich nog een marktaandeel moeten zien te verwerven. Kwaliteit, betrouwbaarheid en prijs van het product zijn daarbij belangrijke factoren.



Figuur 2.6: Prognose van het beschikbaar komen van productiecapaciteit (in 6-dagen-curie na einde processing) voor molybdeen-99, zoals verwacht in 2010, 2012, 2014 en 2016 [bron: OECD/NEA, [1]].

Door de prognoses van bestralingscapaciteit uit opeenvolgende rapporten van OECD-NEA naast elkaar te zetten, ontstaat inzicht in de vertraging van grote technische projecten zoals productiefaciliteiten voor radionucliden. Figuur 2.6 illustreert dit voor de bestralingscapaciteit voor molybdeen-99 tot en met 2025, zoals verwacht in 2010 (paarse lijn), in 2012 (donkerblauwe lijn), in 2014 (oranje lijn) en in 2016 (lichtblauwe lijn). De momenten waarop uitbreiding van de bestralingscapaciteit werd verwacht, schoven dus steeds verder door naar de toekomst: in 2010 zou de curve in 2011 gaan stijgen, en in 2016 zou de curve in 2017 gaan stijgen.

Naast de verwachte startdatum van productie, wordt ook de omvang van de verwachte capaciteitsuitbreiding regelmatig bijgesteld. Volgens figuur 2.6 dacht men in 2012 nog naar 3,4 miljoen curie per jaar te groeien in 2025, maar dat werd in 2016 bijgesteld naar 2,1 miljoen, een daling van ruim 30%.

Hoe lastig het is om de toekomst te voorspellen is ook terug te zien in de prognoses voor de bestralings- en verwerkingscapaciteit voor molybdeen-99, die worden beschreven in de rapporten van OECD-NEA. In tabel 2.2 zijn die getallen uit de rapporten van 2015 t/m 2019 onder elkaar gezet.

In het OECD-NEA rapport van 2015 [12] (gegevens van 2014) werd voorspeld dat de bestralingscapaciteit zou stijgen van 490 in 2015 naar 620 eenheden in 2019, en de verwerkingscapaciteit zou stijgen van 380 naar 530 eenheden. In werkelijkheid zijn beide cijfers gedaald, naar 390 respectievelijk 350 eenheden.

Tabel 2.2 Bestralings- en verwerkingscapaciteit voor molybdeen-99 (in kilocurie per jaar) volgens de prognoses van OECD-NEA.

Jaar van OECD-NEA rapport	Bestralingscapaciteit in betreffende jaar	Verwachte bestralingscapaciteit over 5 jaar	Verwerkingscapaciteit in betreffende jaar	Verwachte verwerkingscapaciteit
2015	490	620	380	530
2016	420	690	410	660
2017	480	705	410	605
2018	390	630	350	570
2019	390	660	350	510

Tabel 2.3 Bestralingscapaciteit voor molybdeen-99 (in kilocurie (kCi) per jaar) volgens de prognoses van OECD-NEA. De jaartallen in de bovenste rij zijn de jaren waarin de OECD-NEA rapporten zijn gepubliceerd. De overige jaartallen in de tabel geven aan wanneer de extra bestralingscapaciteit beschikbaar is of komt op de markt, volgens opgave van de (toekomstige) producent, in het desbetreffende jaar. De laatste kolom "Vertraging" heeft aan hoeveel jaar de opgegeven data van ingebruikname zijn opgeschoven naar de toekomst, tussen 2015 en 2019. Niet van alle faciliteiten zijn alle gegevens beschikbaar (lege vakjes).

	2015		2016		2017		2018		2019		vertraging
	kCi	jaar	kCi	jaar	kCi	jaar	kCi	jaar	kCi	jaar	
OPAL	108	2017	75	2017	58	2018	58	2019	58	2020	+3 jaar
FRM-II	67	2018	67	2018	67	2020	67	2020	67	2022	+4 jaar
MURR/NS	39	2015	39	2017	39	2018	39	2019	39	2019	+4 jaar
MURR/NS*	117	2017	117	2018	117	2018	117	2020	117	2021	+4 jaar
NorthStar	156	2018	156	2018	156	2020	156	2021	132	2023	+5 jaar
MURR/GA			218	2019	166	2019					-
SHINE	175	2019	200	2020	200	2020	200	2021			-
Korea	17	2019	17	2020	17	2020+	17	2023 +			+4 jaar
Brazil	41	2020	41	2021+	41	2022+	41	2023 +			+3 jaar
RA-10	120	2020	120	2020	120	2021	120	2021	120	2021	+1 jaar
JHR	154	2021	154	2021	115	2022	115	2023	115	2023	+2 jaar
China RR	34	2019 +	34	2021+	34	2022+	34	2023 +			+4 jaar

Een laatste illustratie van de onzekerheden in de prognoses van bestralingscapaciteit is weergegeven in tabel 2.3. Deze tabel laat zien hoe de schattingen van verschillende (toekomstige) producenten variëren over de jaren, met betrekking tot de start van bestralingen en verwachte bestralingscapaciteit [11].

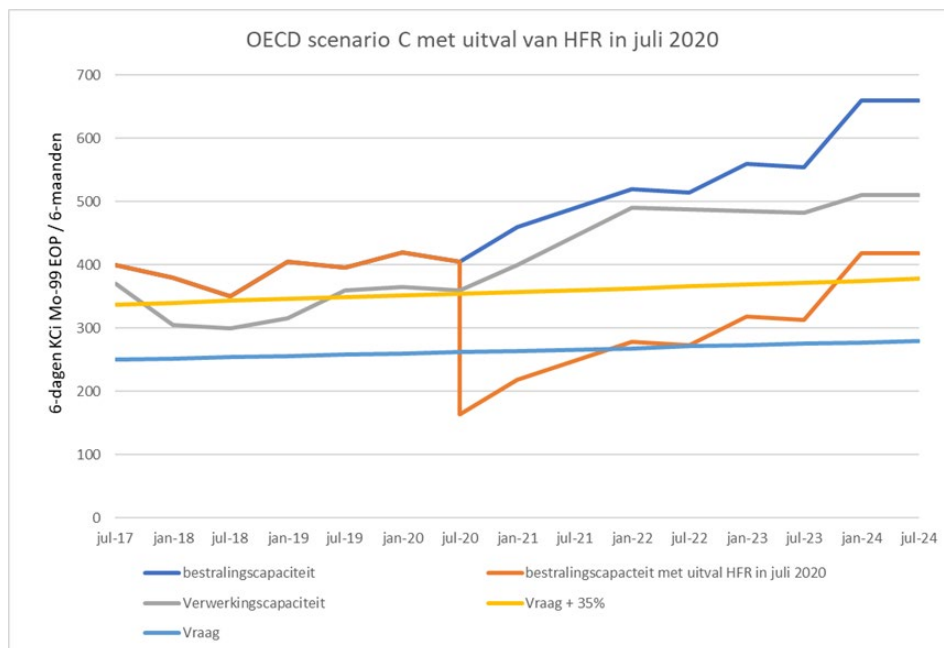
Bijvoorbeeld gaf de FRM-II in 2015 op per 2018 ongeveer 67.000 curie molybdeen-99 per jaar extra te kunnen leveren. In 2019 gaven zij op dat de schatting voor de extra capaciteit nog altijd correct was, maar dat die hoeveelheid pas per 2022 leverbaar was. In 4 jaar tijd is de verwachte startdatum dus 4 jaar naar de toekomst verschoven. Zoals zichtbaar in de laatste kolom "Vertraging", geldt dit voor veel van de initiatieven.

De grafieken en tabellen in deze paragraaf laten zien dat de onzekerheden in deze prognoses voor molybdeen groot zijn, zowel wat betreft realisatiedatum als productiecapaciteit.

2.5.2 Beschikbare bestralingscapaciteit

De analyses van OECD/NEA over een reeks van jaren volgend, vallen er een aantal zaken op:

- De datum waarop nieuwe capaciteit ONLINE komt schuift altijd verschillende jaren op naar de toekomst.
- De datum waarop bestaande capaciteit OFFLINE gaat schuift ook altijd verschillende jaren op naar de toekomst.
- De hoeveelheden capaciteit die (geprognosticeerd) on- en offline komen zijn groot en van dezelfde orde van grootte. Zo'n optel- en aftreksom van grote getallen maakt de prognose voor het totaal erg onzeker.



Figuur 2.7: vraag en aanbod voor molybdeen-99, gebaseerd op de prognoses van het OECD-NEA [13]. Toegevoegd is de oranje lijn, het scenario waarbij de HFR definitief uitvalt in juli 2020.

Figuur 2.7 laat exact dezelfde gegevens zien als figuur 2.4: de verwachting voor de vraag en het aanbod van molybdeen-99 in de periode 2019-2024, zoals getoond in het OECD-NEA rapport van 2019 [13]. Er is één scenario aan toegevoegd, namelijk de bestralingscapaciteit in het geval dat de HFR (of de BR2) in juli 2020 (oranje lijn) voorgoed uitvalt. In dat scenario zakt de beschikbare capaciteit vrijwel direct tot 60-70% van de wereldwijde vraag, om na twee jaar op te klimmen tot ongeveer de nominale vraag. Dat is een onwenselijke situatie, omdat iedere productie-onderbreking (bijvoorbeeld voor onderhoud) dan tot tekorten zal leiden. OECD-NEA stelt dat pas bij een overcapaciteit van +35% (gele lijn) leveringszekerheid vrijwel gegarandeerd is, en dat punt wordt in deze simulatie dan pas na 4 jaar, in 2024, bereikt.

Daarbij moet wel opgemerkt worden dat in deze simulatie gegevens gebruikt worden die (huidige en toekomstige) fabrikanten zelf hebben opgegeven; het is hun schatting van de productiecapaciteit die zij in de toekomst zullen hebben. In paragraaf 2.5.1 is echter aangetoond dat deze schattingen vaker niet dan wel waarheid worden, en dat bijna alle projecten die worden genoemd met vele jaren vertraagd worden ten opzichte van de in het begin opgegeven tijdlijn. Het is dus waarschijnlijk dat in werkelijkheid het herstel van de productiecapaciteit veel langer zal duren dan figuur 2.7 laat zien.

Een calamiteit (zoals de definitieve uitval van een reactor als de HFR of de BR2) zal een reactie van de markt uitlokken, waarbij men zal proberen om zo snel als mogelijk de tekorten aan te vullen. Dat gebeurde ook in 2009-2010, toen er grote tekorten aan molybdeen-99 waren, vanwege een ongeplande reparatie aan de HFR. Het bleek toen dat de markt niet in staat was om binnen een jaar de productie van de overige leveranciers binnen korte tijd op te schalen. De tekorten verdwenen pas toen de HFR weer beschikbaar was voor bestralingen. Omdat er tot aan nu geen wezenlijke veranderingen in de bestralings- en verwerkingscapaciteit zijn opgetreden (op wereldschaal), is het aannemelijk dat bij een volgende langdurige uitval van een belangrijke reactor de gevolgen ongeveer hetzelfde zullen zijn als in 2009-2010.

2.5.3 *Prognoses toekomstige productiecapaciteit therapeutische radionucliden*
Reactoren produceren naast molybdeen-99, ook een lange reeks (meer dan 50) andere radionucliden, in kleinere hoeveelheden. Deze radionucliden kunnen genezend, levensverlengend, of voor pijnbestrijding gebruikt worden. Veruit de meeste van deze radionucliden kunnen op dit moment niet geproduceerd worden met versnellers. Er zijn geen analyses beschikbaar van de verwachte 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 [3, 4]. Ook geldt niet, dat een reactor, die bijvoorbeeld 10% van het wereldwijde molybdeen-99 levert, ook 10% van alle medisch therapeutische radionucliden kan leveren.

Daarbij komt dat molybdeen-99 veel gebruikt wordt en uitvallende leveringen dus zeer zichtbaar zijn, zoals in het verleden is voorgekomen.

Voor molybdeen-99 is daarom een High Level Management Group ingesteld, die werkt aan verbetering van de leveringszekerheid en is de OECD-NEA rapporten gaan opstellen over het geprojecteerde wereldwijde aanbod aan molybdeen-99 [3, 4, 11].

Voor therapeutische radionucliden is onlangs binnen de EU meer aandacht ontstaan voor dit probleem [14, 15]. Hoewel nu onderkend wordt dat de leveringszekerheid van medisch therapeutische radionucliden goed onderzocht en zo nodig verbeterd dient te worden, bleef het tot aan nu op dit vlak nog bij globale rapportages en een enkele bijeenkomst. Naar verwachting komt in 2021 een onderzoeksrapport uit van Technopolis (in opdracht van de Europese Commissie) over de leveringszekerheid van therapeutische radionucliden.

De productiecapaciteit hangt onder andere af van het ontwerp en doel van een reactor. Reactoren die ontworpen en gebouwd zijn of worden als onderzoeksreactor (bijvoorbeeld de FRM-II en de JHR), faciliteren experimenten die gebruik maken van de neutronen uit de reactor. Deze neutronen treden door bundellijnen de kern uit, en die bundellijnen nemen ruimte in die anders gebruikt hadden kunnen worden als bestralingsposities voor de productie van medisch therapeutische radionucliden.

Ook op een andere manier kunnen onderzoek en radionuclidenproductie met elkaar in concurrentie zijn. Ieder experiment en de productiemethode van ieder radionuclide heeft een specifieke invloed op de neutronenhuishouding in de reactorkern. Als er zowel experimenten als productie van radionucliden plaatsvindt waarbij het uiterste van de neutronenflux gevraagd wordt, kunnen die twee zaken natuurkundig onverenigbaar zijn.

De keuze wat dan voorgaat, is aan de bestuurders van de faciliteit en (wat de experimenten betreft) mogelijk afhankelijk van druk uit andere (Europese) landen, gezien het steeds kleiner wordende aantal onderzoeksreactoren in Europa.

Verder zijn veel onderzoeksreactoren maar een beperkt aantal dagen per jaar in bedrijf zijn en kunnen dus niet op elk gewenst moment radionucliden leveren [3, 4].

Naast de fysieke productiecapaciteit, zijn ook commerciële overwegingen van invloed op het aanbod van radionucliden. In informele gesprekken met vertegenwoordigers van al dan niet in aanbouw zijnde reactoren werd bevestigd, dat de prijs die een reactorbedrijver voor de radionucliden kan krijgen een belangrijke randvoorwaarde voor productie is [3, 4].

2.5.4 *Prognose vraag naar diagnostische medische radionucliden*

De groei van de vraag naar molybdeen-99 (voor diagnostische doeleinden) blijft volgens de laatste marktanalyses onveranderd op 0,5% voor de bestaande markt en 5% voor de ontwikkelende markt [3, 4, 16]. Uitgaande van deze stijgingen is de geschatte huidige benodigde

hoeveelheid molybdeen voor de wereldmarkt 9400 6-dagen curie² aan molybdeen-99 per week (of 244.400 per 6 maanden, zie figuur 2.3) [11].

2.5.5

Prognose vraag naar therapeutische medische radionucliden

Marktanalyses laten zien, dat het wereldwijde marktaandeel van therapeutische medische radionucliden (inclusief brachytherapie) ten opzichte van alle (diagnostische en therapeutische) nucleaire apparaten, is gestegen van 4% in 2013 tot 12% in 2016 [3]. De voorspelling is dat dit marktaandeel zal stijgen tot 60% in 2030 [3].

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 [3]. Daarnaast zijn er een aantal veelbelovende therapeutische radionucliden voor de toekomst.

In tabel 2.4 staan de medische radionucliden die op dit moment worden gezien als de beloften voor de toekomst. Voor het samenstellen van deze lijst, zijn medisch specialisten gecontacteerd en zijn de wetenschappelijke abstracts van het congres van de EANM (European Association of Nuclear Medicine) in 2019 doorzocht [17]. Het aantal behandelingen per jaar op dit moment is niet relevant, maar wanneer het radionuclide (gekoppeld aan gunstige eiwitten) als therapie wordt toegelaten, kan de markt voor het desbetreffende radionuclide binnen een aantal jaren groot worden.

Een grote groep in tabel 2.4 betreffen therapeutische alfastralers zoals terbium-161, astat-211, bismuth-213, radium-223 en actinium-225. Hiervan is bijvoorbeeld terbium-161 interessant voor theranostics vanwege de stralingseigenschappen en zou naar verwachting nog groter kunnen worden dan Lu-177 [18]. Veel van deze alfastralers (of hun moedernucliden) worden in een reactor geproduceerd, maar een aantal veelbelovende (actinium-225 en astat-211) zijn juist goed met cyclotrons te produceren.

Tabel 2.4: Medische radionucliden die veelbelovende lijken voor de toekomst.

Radionuclide	Toepassing	Productie
Koolstof-11	Diagnose	Cyclotron
Zuurstof-15	Diagnose	Cyclotron
Scandium-44 en -47	Diagnose / therapie	Cyclotron resp. reactor (cyclotron)
Chroom-51	Diagnose	Reactor
Koper-64 en -67	Diagnose / therapie	Cyclotron
Rubidium-82	Diagnose	Cyclotron (82Sr/82Rb generator)
Zirconium-89	Diagnose	Cyclotron
Indium-111	Diagnose	Cyclotron

² In de handel in molybdeen-99 meet men de hoeveelheid radioactiviteit in "6 dagen curie". Omdat molybdeen-99 relatief snel vervalst en de hoeveelheid ieder uur lager wordt (na 66 uur is nog maar de helft van de beginhoeveelheid over), zit in deze maat ook het tijdstip waarop de radioactiviteit wordt gemeten. Dat is 6 dagen nadat het materiaal is geproduceerd. Na ongeveer 6 dagen worden de stoffen namelijk aan de ziekenhuizen geleverd. Het is de hoeveelheid radioactief molybdeen-99 die minimaal nog over is bij levering

Radionuclide	Toepassing	Productie
Tin-117m	Therapie	Reactor (cyclotron)
Terbium-161	Therapie	Reactor
Erbium-169	Therapie	Reactor
Renium-188	Therapie	Reactor (188W/188Re generator)
Astaat-211	Therapie	Cyclotron
Lood-212	Therapie	Reactor (224Ra/212Pb generator)
Bismuth-213	Therapie	Reactor (225Ac/213Bi generator)
Radium-223	Therapie	Reactor
Actinium-225	Therapie	Cyclotron (reactor)

Het medisch therapeutisch radionuclide waarvoor in de komende 10 jaar de meeste groei in de vraag verwacht wordt, is lutetium-177. Er is alleen een grove inschatting voor de prognose van de productiecapaciteit voor dit radionuclide gebaseerd op marktverkenningen [1-4] en informele gesprekken met experts. Het algemene beeld is, dat het op middellange termijn (circa 10 jaar) mogelijk moet zijn om de bestaande productiecapaciteit voor lutetium-177 te verdubbelen. Dit zal deels gebeuren door het optimaliseren van het productieproces, en deels door het opofferen van productiecapaciteit voor andere radionucliden, die minder gevraagd of minder winstgevend zijn.

Hiermee kan een jaarlijkse groei van de vraag met 3% geacommodeerd worden. Neemt echter de vraag inderdaad de hoge vlucht die verwacht wordt en gaat de vraag naar lutetium-177 vanaf nu sterk stijgen (met 7% of meer per jaar), dan is de verwachting dat binnen 5 jaar de wereldproductiecapaciteit voor dit radionuclide onvoldoende zal zijn en er tekorten zullen ontstaan [3, 4]. Er is bijvoorbeeld theoretisch nog enige ruimte om de huidige productie van medische therapeutische radionucliden te vergroten bij de FRM-II, maar de praktijk is dat de vraag naar bijvoorbeeld lutetium-177 nu al de capaciteit van de FRM-II overstijgt [3, 4].

Als Bruce Power, zoals zij claimen [19], inderdaad per 2022 grote (maar ons onbekende) hoeveelheden lutetium-177 gaan leveren aan de Duitse farmaceutische firma ITM, dan zal het hierboven geschetste beeld vrij ingrijpend kunnen wijzigen.

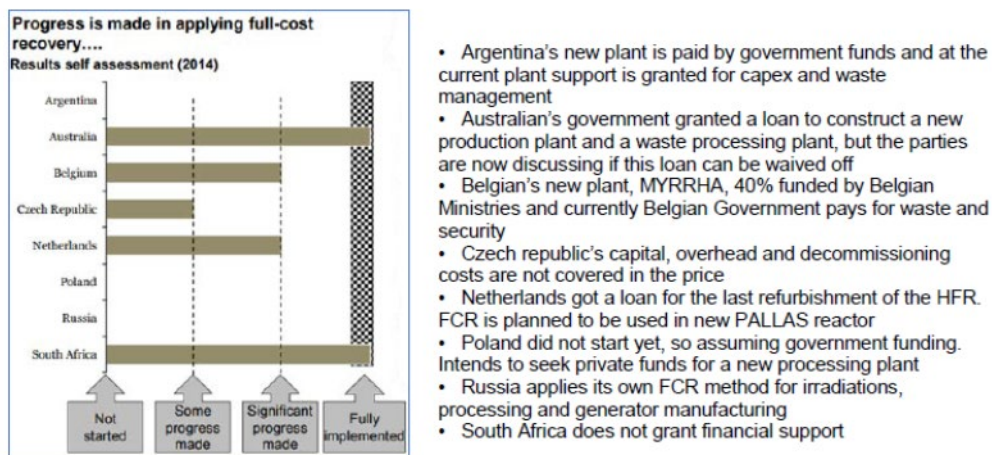
2.6 Full Cost Recovery

In eerdere rapportages [1-4] is het onderwerp full cost recovery (FCR) behandeld. Het gaat daarbij om het krijgen van een kostendeekkende prijs voor isotopen. Van oudsher werkte de handel in medische radionucliden niet als een vrije markt, omdat niet alle kosten zichtbaar gemaakt werden in de prijs die de reactoren voor hun isotopen ontvangen. Deze reactoren waren namelijk veelal in de jaren '50 en '60 van de vorige eeuw gebouwd voor andere doeleinden (het doen van materiaalexperimenten) en betaald door de overheid van het land waar de reactor staat.

Toen zij op grote schaal radionucliden gingen produceren, waren die reactoren dus al betaald en voor velen waren zelfs de kosten voor de ontmanteling ervan al geregeld. De al gemaakte kosten werden dan niet

meegenomen in de prijs die voor de radionucliden betaald moest worden. Voor molybdeen-99 geldt, dat dit vaak onder de daadwerkelijke kostprijs wordt verkocht.

Sinds 2011 beveelt de OECD-NEA aan om full cost recovery te implementeren in de gehele leveringsketen van medische radionucliden. Als alle landen dit zouden doen, garandeert het namelijk een gezonde business case voor de bouw, het veilig bedrijf en onderhoud van bestaande en nieuwe faciliteiten en de ontmanteling ervan aan het einde van hun technische levensduur [3, 4]. Dit betekent voor de bestralingsfaciliteiten dat zij alle kosten die zij maken (inclusief bouw, bedrijf, onderhoud en ontmanteling van de reactor) moeten verwerken in de prijs voor hun bestraalde producten. Volgens OECD-NEA zal dit slechts een kleine verhoging betekenen van de prijs die uiteindelijk in het ziekenhuis wordt betaald, maar zal het de leveringszekerheid van de medische radionucliden enorm verbeteren, omdat nieuwe initiatieven kostendekkend kunnen worden en daardoor mogelijk aantrekkelijker zijn voor investeerders [2-4].



Figuur 2.8 Stappen gemaakt richting Full Cost Recovery [3]

Figuur 2.8 geeft de resultaten weer van een self assessment over full cost recovery van een aantal landen dat belangrijk is voor de productie van molybdeen-99 in de wereld. Hoewel er stappen vooruit gemaakt zijn, hebben nog lang niet alle landen full cost recovery volledig geïmplementeerd.

2.7 Kennis en werkgelegenheid

Het niet realiseren van de Pallasreactor zal 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 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 te bestaan [3, 4].

3 Vraag 1 - Is de bouw van een nieuwe productiefaciliteit in Nederland noodzakelijk?

De gestelde deelvragen bij deze vraag zijn:

- a. Speelt Pallas of een alternatief een centrale rol in de ontwikkeling van medicijnen op basis van isotopen?
- b. Wat betekent de Pallasreactor, de alternatieven en/of het niet hebben hiervan voor de gezondheidszorg in Nederland?
- c. Hoe belangrijk is Pallas of een alternatief voor hoogwaardige werkgelegenheid en kennisinfrastructuur?

3.1 Rol in de ontwikkeling van medicijnen op basis van isotopen

Wereldwijd worden jaarlijks 40 miljoen procedures verricht in de nucleaire geneeskunde, 80% waarvan uitgevoerd wordt met technetium-99m, een dochternuclide van molybdeen-99. De jaarlijkse groei in vraag naar radionucliden bedraagt tot 5%, afhankelijk van de soort stof [20]. De HFR in Petten levert samen met de BR2 in België 60% van het wereldwijd benodigde molybdeen-99 [3]. Daarnaast produceert de HFR verschillende andere diagnostische en therapeutische radionucliden.

Om nieuwe, geavanceerde anti-kankertherapieën met radioactieve stoffen te ontwikkelen, te fabriceren en in de ziekenhuizen te krijgen, zijn mensen met uiteenlopende expertise nodig: kernfysici, radiochemici, biochemici, microbiologen, medici (oncologen, radiologen, nucleair geneeskundigen, radiotherapeuten), apothekers, processtechnologen, farmaceuten, logistiek experts, et cetera. De ontwikkeling van nieuwe medicijnen gedijt daarom het best in een omgeving waar een farmaceutische firma, een firma waar radioactieve stoffen gemaakt kunnen worden, een vliegveld en een academisch ziekenhuis op niet te grote afstand van elkaar liggen, voor een optimale samenwerking tussen de bovengenoemde disciplines [2-4].

Nederland is in de unieke positie om een groot deel van de keten van de productie en ontwikkeling binnen de landsgrenzen te hebben. Het ontwikkelen van nieuwe medicijnen heeft een grotere kans van slagen als bovenstaande expertises optimaal kunnen samenwerken. Het is daarom ook geen toeval dat de lutetium-177 therapie in Nederland is ontwikkeld. Als er een nieuwe bestralingsfaciliteit in Nederland zou komen, dan zou die positie behouden kunnen blijven.

3.2 Betekenis van een Nederlandse productiefaciliteit voor de Nederlandse gezondheidszorg

Op Nederlandse afdelingen nucleaire geneeskunde worden jaarlijks circa 370.000 procedures met radionucliden verricht [9]. Ongeveer 3.800 procedures (circa 1%) daarvan zijn therapeutisch, de rest zijn diagnostische onderzoeken. Veelvuldig verrichte diagnostische onderzoeken waarbij technetium-99m wordt gebruikt zijn bijvoorbeeld de schildwachtklierprocedure (veelal bij borstkanker, ruim 17.000 keer in 2018), botskans (circa 28.000 keer in 2018), en inspanningstesten bij

hartklachten (ruim 35.000 keer in 2018) [9]. Bij geen of verminderde beschikbaarheid van technetium-99m kunnen deze onderzoeken niet of alleen met vertraging doorgaan. De rest van de keten in het ziekenhuis, bijvoorbeeld geplande borstkankeroperaties, ondervinden hier last van. Voor de schildwachtprocedure bestaat geen redelijk alternatief zonder radionucliden, dat geldt voor veel onderzoeken die met radionucliden worden uitgevoerd.

De verwachting is dat de therapeutische opties in de nucleaire geneeskunde in de komende jaren sneller zullen gaan toenemen (zie bijlage B). Momenteel wordt door de medisch specialisten verwacht dat in ieder geval lutetium-177 (als therapeutisch middel bij prostaatacarcinoom) een vlucht zal nemen en de vraag kan vertienvoudigen. Op dit moment loopt internationaal een klinische studie (Vision trial, NCT03511664 ³) naar het gebruik van ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bij patiënten met uitgezaaide en castratie-resistente prostaatkanker. Ook in Nederlandse ziekenhuizen worden hiervoor patiënten geïncludeerd. De resultaten worden verwacht in 2021 [21]. De resultaten van de enquête onder Nederlandse ziekenhuizen met betrekking tot hun gebruik van medische radionucliden, en hun toekomstverwachting, staan in bijlage B.

In het verleden hebben met name de VS last gehad van onvoldoende aanvoer van radionucliden, door sluiting van het luchtruim na de aanslagen van 9 september 2011 en tijdens de uitbarsting van de Eyjafjallajökull in maart 2010. In 2009 was er een wereldwijd te kort door het uitvallen van de productie van 2 grote bestralingsfaciliteiten. Het hebben van een productiefaciliteit in eigen land (of over land bereikbaar) geeft wat dat betreft een grotere leveringszekerheid.

Samenvattend kunnen wij concluderen dat het al dan niet hebben van een bestralingsfaciliteit binnen de landsgrenzen geen grote invloed zal hebben op de leveringszekerheid van medische radionucliden. Wel heeft de afgelopen tijd (COVID-19) laten zien dat het hebben van zo'n faciliteit op het Europese continent zeer nuttig is, omdat vervoer over de weg vaak wel kan doorgaan als vliegverkeer moeilijker of zelfs onmogelijk wordt. De argumenten gegeven in paragraaf 3.1 (ontwikkeling van nieuwe medische radionucliden) pleiten wel voor het realiseren van een bestralingsfaciliteit in ons land.

3.3 Werkgelegenheid en kennisinfrastructuur

Zoals reeds beschreven in een eerder RIVM-rapport [3] biedt de Energy & Health Campus in Petten werk aan circa 1600 medewerkers, waarvan 86% in de nucleaire sector. Naast deze directe werkgelegenheid in Petten, is er ook indirecte werkgelegenheid, bijvoorbeeld bij leveranciers van goederen aan de campus. De bouw van een nieuwe reactor zal in de komende 5 tot 10 jaar 400 tot 700 extra (extern gecontracteerde) banen opleveren.

Het is verstandig om de hele keten van betrokken organisaties rondom een productiefaciliteit aanwezig te hebben. Dit heeft voordelen op het

³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT03511664&cntry=&state=&city=&dist=>

gebied van logistiek, samenwerking, en efficiëntie. Het geeft minder afhankelijkheid van andere partijen en kan bijdragen aan technische en wetenschappelijke ontwikkelingen, naast de voordelen van bedrijfsmatige aard. Een dergelijke plaats kan worden gezien als een voorbeeld waar kenniseconomie en kennisinfrastructuur bijeenkomen.

Naast de huidige Energy & Health Campus in Petten, zijn ook de faciliteiten in Ontario, Canada (Bruce Power), in Garching bei München, Duitsland (FRM-II), en in Lucas Heights bij Sydney, Australië (ANSTO-OPAL) op deze manier georganiseerd.

Hieruit concluderen wij dat het hebben van een dergelijke productie- en onderzoekscampus, waarbij ook een bestralingsfaciliteit niet ontbreekt, van aanzienlijk belang is. De productie genereert inkomsten voor nu, en het onderzoek creëert kansen voor toekomstige inkomsten.

3.4 **Discussie en conclusie**

De leveringszekerheid van medische radionucliden heeft recentelijk aandacht gekregen van de Europese Commissie, waarbij 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 [8], concludeert dat ondanks de nu lopende initiatieven tot vergroten van bestaande, en bouwen van nieuwe productiecapaciteit voor medische radionucliden, 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 gereede kandidaat om de benodigde productiecapaciteit in de komende decennia te garanderen.

Zoals te lezen in het geschetste scenario van 2.5.2, heeft het uitvallen de HFR tot gevolg dat de beschikbare capaciteit vrijwel direct zakt tot 60% van de wereldwijde vraag, om na twee jaar op te klimmen tot ongeveer de nominale vraag. Leveringszekerheid wordt door de OECD-NEA pas als gegarandeerd gezien bij een overcapaciteit van +35%. Het uitvallen van de productie van de HFR zou leiden tot een tekort op de wereldmarkt van 40%. Dit heeft gevolgen voor het stellen van diagnoses en het uitvoeren van therapieën met radionucliden.

De vraag of de bouw van een nieuwe productiefaciliteit in Nederland noodzakelijk is, is moeilijk te beantwoorden. Uit bovenstaande blijkt dat er op termijn productiecapaciteit bij moet komen in de wereld om de leveringszekerheid wereldwijd te kunnen garanderen. En dat er productiecapaciteit bij moet komen op het vasteland van de EU om ook bij incidenten (zoals een vulkaanuitbarsting of virusuitbraak) een verzekerde aanvoer van medische radionucliden te hebben.

Welke geplande initiatieven doorgang gaan vinden, op welke termijn en met welke capaciteit is moeilijk te voorspellen. Het wel of niet realiseren van een productiefaciliteit is een afweging die nu op landelijk (d.w.z. niet op EU-) niveau wordt bepaald en is onderhevig aan politiek bestuurlijke overwegingen.

4 Vraag 2 - Welke alternatieve productiefaciliteiten zijn of komen beschikbaar?

4.1 Huidige productiefaciliteiten

In tabel 4.1 is een overzicht gegeven van de huidige reactoren voor productie van medische radionucliden. De HFR en BR2 zijn samen verantwoordelijk voor 60% van de wereldwijde productie van molybdeen-99. Deze reactoren zijn echter ook bijna de oudsten uit de lijst en men houdt er rekening mee dat zij binnen 10-20 jaar zullen sluiten. De onderzoeksreactor FRM-II in Duitsland is bezig met het uitbreiden van de capaciteit van de molybdeenproductie en zal naar verwachting vanaf 2022 meer molybdeen-99 kunnen produceren. Het Bundesministerium für Gesundheit heeft €1 miljoen bijgedragen voor de bouw van de molybdeen-99 bestralingsfaciliteit, op de totale kosten van €5.4 miljoen [22]. Het is niet bekend hoe de rest van dat bedrag is gefinancierd. In deze tabel staan niet de reactoren die maar weinig en/of alleen zeer regionaal radionucliden leveren, zoals in Argentinië, Brazilië, Rusland, China en Zuid-Korea.

Tabel 4.1 Bestaande reactoren voor de productie van medische radionucliden.

Naam	Land	Faciliteit	Status	Aantal draaidagen per jaar [13, 23]	Geplande sluiting
OPAL	Australië	Reactor	In bedrijf sinds 2006	300	Nog niet bepaald
FRM-II	Duitsland	Reactor	In bedrijf sinds 2005	240	2054
Maria	Polen	Reactor	In bedrijf sinds 1974	200	2035
ILL	Frankrijk	Reactor	In bedrijf sinds 1967	100	Nog niet bepaald
SAFARI-1	Zuid-Afrika	Reactor	In bedrijf sinds 1965	305	Nog niet bepaald
HFR	Nederland	Reactor	In bedrijf sinds 1961	270	Nog niet bepaald
BR2	België	Reactor	In bedrijf sinds 1961	147	Nog niet bepaald
LVR-15	Tsjechië	Reactor	In bedrijf sinds 1957	210	2028

4.2 Toekomstige productiefaciliteiten

In tabel 4.2 staat een overzicht van de aangekondigde, nieuw te realiseren productiefaciliteiten. Het gaat hierbij niet alleen om reactoren, maar ook meerdere initiatieven om met een versneller molybdeen-99 te produceren. De informatie in de tabel is grotendeels al beschreven in eerdere RIVM-rapporten [3, 4]. In openbare bronnen is over het algemeen weinig tot geen informatie te vinden over geplande startdata van productie, tenzij de faciliteit werkelijk dicht bij haar opening lijkt te zitten.

Bij NorthStar staat in de tabel dat de geplande startdatum 2021 is, dit lijkt echter optimistisch. Het grondwerk voor de Amerikaanse vestiging van SHINE is in mei 2019 gestart, men verwacht in 2022 commercieel operationeel te zijn. De startdatum van de Bruce Power reactor in Canada lijkt meer realistisch, omdat het hier gaat om een relatief beperkte technische wijziging aan een bestralingsfaciliteit van een bestaande reactor (min of meer zoals dat nu ook bij de FRM-II plaatsvindt) om deze geschikt te maken voor de productie van nieuwe medische radionucliden [24]. Bruce Power zal zich aanvankelijk richten op de productie van lutetium-177 (naast de productie van kobalt-60, wat daar al zeer lang plaatsvindt). De Franse Jules Horowitz reactor is sinds 2009 in aanbouw. Het Northwest initiatief heeft een nieuwe techniek ontwikkeld voor de productie van molybdeen-99, gebruikmakend van reeds bestaande (oude) onderzoeksreactoren. In een speciaal daarvoor ontworpen Radioisotope Production Facility, zal uit reactor-bestraald laagverrijkt uranium molybdeen-99 worden gezuiverd [15]. Van het Belgische SMART/Lighthouse project zijn in openbare bronnen niet veel details over de huidige status te vinden; er wordt slechts een geplande start in 2028 opgegeven. Daarbij moet ook nog opgemerkt worden dat bij het opstellen van RIVM-rapport 2019-0101 [3] de geplande startdatum nog in 2025 lag. De startdatum van het Belgische Myrrha initiatief ligt nog verder in de toekomst. Zij bouwen wel in eerdere bouwfases de bundellijn (eerste geplande oplevering 2026), waarmee ook al radionucliden te produceren zijn [25].

De verwachte aantallen draaidagen voor de nieuw te realiseren faciliteiten zijn lang niet allemaal beschikbaar. Het verwachte aantal draaidagen van Pallas is >300 per jaar. Dit is meer dan de HFR (270 dagen/jaar), deels omdat een nieuwe reactor minder onderhoudsstops nodig heeft, en deels door de technologische vooruitgang.

Tabel 4.2 Nieuw te realiseren productiefaciliteiten voor medische radionucliden. Als er een vraagteken is ingevuld, dan betekent dat dat het onbekend of onzeker is of dit radionuclide geproduceerd zal gaan worden door deze faciliteit.

Naam	Land	Faciliteit	Status	Geplande start	Mo-99	I-131	I-125	Anders	Financiering
Niowave [26]	USA	Versneller	Gebouwd	Testen Mo-99 productie in 12/2019	x	x	-	Sr-89, Y-90, Xe-133, Act-225	\$ USD van NNSA*
NorthStar [27]	USA	Versneller	Onbekend	2021	x	-	-	Ga-68, Re-188, Bi-213, Ac-225	\$15 miljoen USD van NNSA*
SHINE [28]	USA en Europa	Versneller	USA: grondwerk gestart 2019	USA: 2022			USA en Europa	Xe-133, Lu-177*	\$15 miljoen USD van NNSA*
Bruce Power [24]	Canada	Reactor	Refurbishing bestaande reactor	2022	-	?	?	Co-60**, Lu-177	Collaboration agreement with The Saugeen Ojibway Nation (SON); Memorandum of Understanding with ITM in München.
Jules Horowitz Reactor (JHR) [29]	Frankrijk (Cadache)	Research reactor	In aanbouw sinds 2009	2023	x	x	?	Xe-133	€250M door CEA* (50%)
Northwest [15]	USA	Productiefaciliteit	Onbekend	2023	x	-	-	-	\$15 miljoen USD van NNSA
SMART / Lighthouse [30, 31]	België (Fleurus)	Versneller	Onbekend	2028	x	x	-	Ga-68, Xe-133, Re-188	€52M door Belgische overheid
Myrrha [25]	België (Mol)	Reactor	Ontwerp en bouw versneller	2036	x	?	?	Niet nader gespecificeerd	€506M door Belgische overheid

Naam	Land	Faciliteit	Status	Geplande start	Mo-99	I-131	I-125	Anders	Financiering
ARTMS / TRIUMF [32, 33]	Canada	Versneller	Onbekend	Onbekend	Tc-99m	-	-	Cu-64, Ga-68, Zr-89	\$4.1M CAD deal met Quark Venture \$26.4M CAD opgehaald in series A funding round
Eden [34]	USA	Reactor	Investerings-overeenkomst in 2019	Onbekend	x	?	?	?	Investment agreement with Abo Empire

*NNSA: National Nuclear Security Administration, CEA: Commissariat à l'énergie atomique, EDF: Électricité de France.

** Kobalt wordt al zeer lange tijd in grote hoeveelheden geproduceerd bij Bruce Power.

? Onbekend of dit radionuclide wel of niet geproduceerd gaat worden.

4.3 Complexe versnellers in combinatie met kernreactoren

Een mogelijk toekomstscenario is dat de molybdeen-99 producerende reactoren in Europa een sterk verminderde omzet zullen krijgen, door concurrentie van andere reactoren in de Verenigde Staten, en/of de complexe versneller projecten zoals Lighthouse (België) en SHINE (Verenigde Staten, later ook Europa), die ook beogen om aanzienlijke hoeveelheden molybdeen op de markt te brengen. In het geval dat molybdeen-99 in de toekomst uitsluitend met complexe versneller installaties zou worden geproduceerd, is het op dit moment niet duidelijk of de huidige vloot onderzoeksreactoren voldoende is om binnen Europa zelfvoorzienend te kunnen zijn op het gebied van therapeutische radionucliden. Ook is onduidelijk of die reactoren nog kostendekkend zijn als zij alleen deze radionucliden produceren.

Die vraag is slechts met een grootschalig en langdurig onderzoek te beantwoorden. Niet voor niets loopt er een onderzoek van Technopolis (zie paragraaf 2.5.3), dat specifiek op de ontwikkeling van vraag en aanbod van therapeutische radionucliden gericht is. De uitkomsten van dat onderzoek worden in 2021 verwacht.

Wel zijn er een aantal algemene opmerkingen te maken:

- Bruce Power (Canada) claimt al in 2022 grote (maar niet nader gedefinieerde) hoeveelheden lutetium-177 te kunnen leveren.
- In het algemeen is het zo dat de productie van ieder therapeutisch radionuclide een eigen bestralingsproces nodig heeft, en vaak ook een eigen bestralingsfaciliteit (een rek met houders voor het te bestralen materiaal). Dat moet ontworpen, vergund en gevalideerd worden, en dat is vaak een zaak die enige jaren kost.
- Het is niet waarschijnlijk dat de markt voor therapeutische nucliden zich automatisch zo zal inregelen dat de voorzieningszekerheid van alle voor therapie benodigde radionucliden gewaarborgd is. Iedere onderzoeksreactor produceert maar een bepaald aantal dagen per jaar, en ook heeft niet iedere reactor de apparatuur om alle gevraagde radionucliden te kunnen bestralen.
- Om een continue aanvoer te garanderen voor therapeutische radionucliden is er (net als voor molybdeen-99 gedaan wordt via OECD-NEA) internationale afstemming nodig.
- Ten slotte moet nog opgemerkt worden dat in dit scenario de productie van therapeutische radionucliden overgelaten wordt aan dezelfde vloot oude onderzoeksreactoren (met uitzondering van de Jules Horowitz reactor, zodra deze beschikbaar komt), en dat dit uitstel biedt, maar geen definitieve oplossing voor de voorzieningszekerheid van therapeutische radionucliden op langere termijn.

5 Vraag 3 - Samenwerkingsverbanden en vormen van financiering

De derde onderzoeksvraag luidt voluit:

Welke samenwerkingsverbanden zijn er in andere landen en welke vorm van financiering krijgen deze initiatieven (bestaande initiatieven en initiatieven die in ontwikkeling zijn)?

Er zijn samenwerkingsverbanden op radiofarmaceutisch vlak, waaronder overeenkomsten met bestralingsfaciliteiten. Hoe dat netwerk in elkaar zit is besproken in paragraaf 2.3. Die samenwerking is gestoeld op leveringscontracten of memoranda of onderstanding, en is op basis van private financiering.

Hieronder beperken wij ons tot het bespreken van de verbanden tussen bestralingsfaciliteiten in de toonaangevende landen in Europa, Noord-Amerika en in Australië. Tezamen geeft dat een goed beeld van de situatie rondom de bestralingscapaciteit.

5.1 Nederland

De Hoge Flux Reactor (HFR, bedreven door NRG in Petten) produceert op dit moment ongeveer 30% van de medische radionucliden die de wereld nodig heeft. Op het terrein in Petten is tevens een hot cell (radiochemisch) laboratorium aanwezig waar het benodigde product uit de bestraalde grondstoffen gezuiverd kan worden, en een radiofarmaceutische firma (Curium) dat de tot medische stoffen opgewerkte preparaten aan ziekenhuizen levert.

De HFR is destijds door de Nederlandse staat betaald en is nu in eigendom van de Europese Commissie. Dat betekent dat destijds het realiseren van een productieketen voor molybdeen-99 relatief goedkoop was. De reactor was immers al betaald, de kosten zaten in het bouwen van een bestralingsfaciliteit in de reactor, en het neerzetten van een hot cell laboratorium waarin het molybdeen radiochemisch gezuiverd wordt uit de in de reactor bestraalde uraniumplaatjes.

Dat de diverse schakels in de productieketen al decennia bij elkaar op hetzelfde terrein samenwerkten, is één van de factoren geweest in het succes van het opzetten van de molybdeen-99 leveranties vanuit Petten en heeft de basis gelegd voor het ontwikkelen van nieuwe medische radionucliden, waarvan lutetium-177 het meest sprekende voorbeeld is. In 2019 heeft het consortium Advancing Nuclear Medicine (bestaande uit NRG, Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis, de Stichting Voorbereiding Pallas, Radboudumc, Erasmus MC, Amsterdam UMC, NucMed en FutureChemistry) een subsidie van 6,8 miljoen euro ontvangen voor het opzetten van Field-Lab, een "kraamkamer voor nucleaire geneesmiddelen" [35]. Dit bindt de nucleaire infrastructuur sterker aan de (medische) onderzoeksgemeenschap.

5.2 België

De Belgische BR2-reactor (bedreven door het SCK in Mol) produceert evenveel molybdeen-99 als de HFR. Samen bedienen zij 60% van de wereldmarkt. In 2019 werd bekend dat de Belgische regering €558 miljoen investeert in haar nucleaire onderzoeks-infrastructuur. Het SCK in Mol en IRE/IRE Elit zijn stichtingen van openbaar nut, onder voogdij van de Belgische federale minister van energie. Ongeveer een derde van de omzet van SCK is afkomstig van de Belgische staat. De Belgische federale overheid heeft een participatie van bijna 50% in dochterfirma IRE Elit [36].

Van de €558 miljoen gaat €506 miljoen naar het MYRRHA project van SCK in Mol. Daar wordt een onderzoeksreactor gebouwd die in 2037 klaar moet zijn. De bijdrage van de Belgische staat dekt ongeveer een derde van het benodigde bedrag. Deze onderzoeksreactor is een nieuw type kernreactor, dat in staat is om dat wat wij nu "kernafval" noemen, als brandstof te gebruiken.

Nieuw is onder andere dat de reactor wordt aangedreven door een grote versneller. Deze versneller kan op hetzelfde moment ook gebruikt worden voor de productie van een breed palet aan medische radionucliden.

De resterende €52 miljoen wordt door de Belgische staat geïnvesteerd bij IRE in Fleurus, waar een grote deeltjesversneller wordt aangelegd op basis van het ASML Lighthouse concept. Ook hier betaalt de Belgische overheid ongeveer een derde deel van de investering [37]. IRE beoogt vanaf 2028 met deze nieuwe techniek grote hoeveelheden molybdeen-99/technetium-99m te produceren [31].

5.3 Frankrijk

In Cadarache in Frankrijk is de Jules Horowitz Reactor al in aanbouw. In 2009 werd de betonnen fundering gestort. In januari van dit jaar zijn de warmtewisselaars geplaatst [29]. Men rekent er op dat de reactor ergens in de periode 2022-2025 voor de eerste keer wordt "aangezet" [38, 39]. Volgens opgave van de eigenaren kan de reactor anderhalf jaar na dat moment significante hoeveelheden molybdeen maken, en ook andere medische radionucliden [40].

Deze onderzoeksreactor is voorgesteld als moderne vervanger van de onderzoeksreactoren in de EU, die bijna allemaal in de jaren '60 zijn gebouwd. Het geld komt van een consortium van onderzoeksinstituten (België, Finland, Frankrijk, Spanje, Tsjechische Republiek, het Verenigd Koninkrijk en de Europese Commissie) en partijen uit het bedrijfsleven zoals EDF, Vattenfall en Areva. Ook Japan en India hebben aandeel in het project, destijds begroot op € 500 M.

Het aan de Franse staat gelieerde CEA draagt 50% van de investering voor de bouw, en het Franse energiebedrijf EDF nog eens 20%. De verschillende Europese onderzoeksinstituten dragen samen 20% bij, en Areva, het toenmalige Franse bedrijf, destijds grotendeels in staatseigendom, nog eens 10% [16].

In Grenoble ligt het Institut Laue-Langevin (ILL), dat beschikt over een hoge flux onderzoeksreactor, die in 1967 in bedrijf is genomen. Zoals veel onderzoeksreactoren in de wereld is het ILL pas decennia na het in bedrijf komen een deel van de reactorcapaciteit aan het produceren van

medische radionucliden gaan wijden. Men produceert een groot aantal nucliden, waarvan lutetium-177 op dit moment de belangrijkste lijkt. Het instituut heeft plannen om de productie uit te breiden, en bereidt nu de nieuwe bestralingsfaciliteiten voor. De planning is om in 2024 deze uitbreiding klaar te hebben.

De reactor heeft echter maar een beperkt aantal productiedagen. In 2019 en 2020 zijn dat 2 perioden van 48 dagen (dus 96 dagen per jaar), en in 2021 zijn er 3 perioden (dus 144 dagen) voorzien [23].

Zoals alle onderzoeksreactoren ter wereld is de hoge flux reactor van het ILL door de (Franse) staat opgericht en betaald. Het is onbekend in welke mate full cost recovery (zie paragraaf 2.6) wordt benaderd.

5.4 Duitsland

De FRM-II is een onderzoeksreactor in Garching (bij München), één van de jongsten in Europa. Een deel van de reactorcapaciteit is gewijd aan het produceren van medische radionucliden, waaronder molybdeen-99 en lutetium-177. Op dit moment loopt een programma om hun productiecapaciteit te vergroten. In 2022 zal die extra capaciteit beschikbaar zijn.

Zoals alle onderzoeksreactoren ter wereld is de FRM-II door de (Duitse) staat opgericht en betaald. Het is onbekend in welke mate full cost recovery (zie paragraaf 2.6) wordt benaderd.

5.5 Tsjechië

Tsjechië beschikt over een nucleair onderzoeksinstituut in Řež, met een onderzoeksreactor (LVR-15), die ook ingezet wordt voor de productie van medische radionucliden. De reactor is sinds 1957 in gebruik, en heeft eind jaren '80 een upgrade gekregen. In de huidige, aangepaste, vorm is de reactor vanaf 1995 in bedrijf. Zoals het bedrijf zelf aangeeft (zie bijlage B) is het de vraag hoe lang de reactor nog bedreven kan worden, gezien de stijgende kosten voor onderhoud.

Zoals alle onderzoeksreactoren ter wereld is de LVR-15 door de staat opgericht en betaald. Het is onbekend in welke mate full cost recovery (zie paragraaf 2.6) wordt benaderd.

5.6 Polen

De Poolse Maria reactor is relatief jong, zij werd in 1974 in gebruik genomen. Na de grote molybdeen-99 tekorten in 2010 en de aangekondigde sluiting van de Canadese NRU reactor, kondigde deze reactor in 2010 aan om met hulp van de farmaceutische firma Covidien (nu Curium geheten), die in Petten het molybdeen-99 hot cell laboratorium bedrijft, de reactor geschikt te maken voor het bestralen van molybdeen-99. De reactor heeft een vergunning om tot 2040 door te blijven werken.

Zoals alle onderzoeksreactoren ter wereld is de Maria reactor door de staat opgericht en betaald. Het is onbekend in welke mate full cost recovery (zie paragraaf 2.6) wordt benaderd.

5.7 Canada

Canada is een land dat gelooft in nucleaire techniek. Vier van de noordelijke staten werken nu samen om de ontwikkeling van kleine modulaire reactoren te bevorderen, die binnen 10 jaar in afgelegen streken elektriciteit en warmte moeten gaan leveren.

Wat medische radionucliden betreft, leek hun voorkeur vooralsnog uit te gaan naar cyclotrons (kleine deeltjesversnellers), met het hoge-energie cyclotron op het TRIUMF instituut in Vancouver als paradepaard [41]. Canada beschikt ook over de Chalk Rivers laboratoria, van het CNL (Canadian Nuclear Laboratories), dat in Ontario ligt.

Ook in Ontario gelegen, zijn de 8 kernreactoren van Bruce Power, waarvan de oudste in 1977 aan het lichtnet gekoppeld is, en de jongste in 1987. Het zijn kernreactoren die elektriciteit produceren. Uniek aan dit ontwerp, CANDU geheten, is dat men materialen dicht bij de reactorkern kan brengen en ook weer kan weghalen, zonder de reactor stil te leggen. Dat betekent dat de CANDU reactoren isotopen kunnen bestralen, en de Canadese CANDU's bevoorraden de wereld dan ook met kobalt-60, dat veel gebruikt wordt om te bestralen en om te steriliseren. Bruce Power heeft eind 2019 met het Duitse bedrijf ITM een overeenkomst gesloten om lutetium-177 te produceren, uitgaande van de stof ytterbium-176. Volgens planning zouden de eerste bestralingen al in 2022 moeten starten [42]. Onlangs maakte de firma bekend dat een testopstelling (mock-up) voor de lutetium-bestralingen in de laatste fase van ontwerp en testen is [19]. Hiermee wordt het mogelijk om grote (maar niet nader genoemde) hoeveelheden lutetium-177 te kunnen produceren.

Ook werkt de firma aan een groot onderhoudsprogramma die hun 6 jongste kernreactoren (die in de jaren '80 stroom zijn gaan leveren) in staat stelt om tot 2064 in bedrijf te blijven [43].

De Canadese overheid ondersteunt de ontwikkeling van productie van medische radionucliden met subsidies. De kernreactoren van Bruce Power hebben het voordeel dat zij al zijn afbetaald, en dat slechts de marginale kosten tellen bij het ontwikkelen van nieuwe business.

5.8 Verenigde Staten

Zoals eerder in deze notitie gesteld, hebben de VS besloten om weer zelfvoorzienend te worden wat de productie van medische radionucliden betreft, te beginnen met molybdeen-99. In 2019 kregen 4 firma's die de VS van molybdeen-99 willen voorzien een subsidie van 40 miljoen dollar van de Amerikaanse overheid [20]. Het betreft [44]:

SHINE, molybdeen-99 produceren d.m.v. splijting van uranium, met neutronen uit een deeltjesversneller.

NorthStar, natuurlijk molybdeen bestralen in een onderzoeksreactor (MURR), om zo molybdeen-99 te maken. Op langere termijn willen zij molybdeen-99 produceren met een deeltjesversneller.

Niowave, splijt uranium met een deeltjesversneller en produceert zo radionucliden, waaronder molybdeen-99.

Northwest, bestraalt uranium in onderzoeksreactoren (het meeste in de MURR), om zo molybdeen-99 te maken.

Daarnaast is er het EDEN project: de bouw van een kleine (2 MW) kernreactor, om medische radionucliden te produceren. Omdat zo'n kleine reactor met vrij beperkte middelen te bouwen is, is het waarschijnlijk dat dit initiatief van de grond zal komen. Het ontwerp is gebaseerd op een ontwerp van Sandia National Laboratories, dat destijds niet van de grond is gekomen [45].

In de VS zijn dus verschillende strategieën gebruikt om een eigen molybdeen-99 productie op poten te zetten. Soms is er sprake van een bescheiden cofinanciering van 15 miljoen US\$ [20], soms van verschillende belastingvoordelen bij vestiging in een bepaalde staat of county [46]. Vaak betreft het ook in kind bijdragen als het mee laten delen van firma's in al bestaande kennis, zoals het reactor ontwerp voor Eden [45, 47], of juist door het nieuw ontwikkelen van kennis, met publiek geld gefinancierd [48-50].

5.9 Australië

De Opal reactor, het bijbehorende radiochemische laboratorium en een radiofarmaceutische firma op het terrein in Lucas Heights bij Sydney, maken al vele jaren betrouwbaar medische radionucliden. In de begintijd hebben ze vooral een regionale functie gehad: Australië, Nieuw-Zeeland en Zuidoost Azië / Polynesië.

De Australian Nuclear Science and Technology Organisation (ANSTO) is eigenaar van de faciliteiten en deel van de Australische overheid. De activiteiten op het gebied van medische radionucliden en het medisch onderzoek naar deze stoffen worden met financiering van hun overheid tot stand gebracht. Het is onbekend in welke mate full cost recovery (zie paragraaf 2.6) wordt benaderd.

5.10 Conclusie

Het is nog geen land ter wereld gelukt om volledig privaat gefinancierd een reactor voor de productie van medische radionucliden te bouwen (zie paragraaf 2.6). Een kleine 2 MW reactor (qua omvang vergelijkbaar met die in Delft), met kosten in de orde van 100 miljoen euro, lijkt in de VS wel privaat te financieren te zijn. Andere initiatieven in de VS steunen OF op kennis die eerder is opgedaan, OF op de capaciteit van reeds bestaande onderzoeksreactoren, die staatsgefinancierd zijn. Een uitzondering hierop lijken SHINE, NorthStar en Niowave, die in de VS met beperkte subsidie productiecapaciteit bouwen, gebaseerd op versnellertechnologie.

6 Vraag 4 - Waarom bouwen landen niet hun eigen reactor?

De vraag waarom landen niet elk hun eigen reactor bouwen om daarmee medische radionucliden te produceren is lastig te beantwoorden, omdat daarbij veel factoren een rol spelen. Het is illustratief om eerst een bredere vraag te stellen: waarom bouwen niet alle landen hun eigen faciliteit om (bijvoorbeeld) conventionele (niet-radioactieve) medicijnen te fabriceren, of een fabriek voor zonnepanelen, of medische mondkapjes?

Het antwoord is natuurlijk dat wij vertrouwen op de wereldhandel, wat maakt dat goederen daar geproduceerd worden, waar dat het meest efficiënt (en goedkoop) kan. En voor heel veel producten waar wij als land van afhankelijk zijn, gebeurt dat niet in Nederland. Toch zijn er ook producten of producenten die van zo groot belang zijn voor onze samenleving, dat er actief beleid wordt gevoerd om de productie in ons eigen land te hebben.

Een reden voor een land om zelf een bestralingsfaciliteit te bouwen kan zijn, dat men een verzekerde levering wil hebben, ook ten tijde van een crisis. Zo was de sluiting van het luchtruim na de aanslagen op de Twin Towers op 11 september 2001 de aanleiding voor de regering van de VS om een beleid te gaan voeren om in eigen land medische radionucliden te gaan produceren; die kwamen daarvoor uit Europa, en als het vliegverkeer stopt, stopt ook de aanvoer van deze medische stoffen. De onvoorziene uitval van de reactor in Petten van 2009-2010 en de daaropvolgende tekorten, de uitbarsting van de vulkaan Eyjafjallajökull op IJsland in 2010 en beperkingen van het vliegverkeer daardoor, en recent de coronacrisis, hebben de Amerikanen gesterkt in hun overtuiging.

Wat medische radionucliden betreft, is gedurende de corona-crisis duidelijk geworden dat het een voordeel is dat bestralingsfaciliteiten, processing-faciliteiten en farmaceutische bedrijven op het vasteland van Europa gevestigd zijn en dat alle transporten van en naar die faciliteiten over de weg gaan. Het wegverkeer had beduidend minder last van verstoringen door Covid-19 dan het vliegverkeer. Het gevolg was dat er in de periode maart t/m september 2020 in Europa geen leveringsproblemen bekend zijn, terwijl de levering van medische isotopen aan Azië en Noord-Amerika aanzienlijk complexer werd. Tevens ondervonden reactoren en productiefaciliteiten buiten Europa (Zuid-Afrika en Australië) problemen om hun producten te distribueren.

Het besluit om medische radionucliden te gaan produceren kan dus (1) een puur economisch besluit zijn, van een particuliere producent, of (2) een beleidsbeslissing, omdat het van publiek belang is om de goederen binnen de landsgrenzen (of in Europa) te laten produceren.

Voorts is een reactor niet de beslissende factor die leveringszekerheid garandeert. Het gaat om de hele keten, van aanlevering van basismateriaal, via het bestralen ervan en het chemisch zuiveren van de

gewenste stof in een hot cell laboratorium, tot aan het onder farmaceutische condities fabriceren van het medicijn.

Het produceren van medische radionucliden is een specialisme dat een aantal expertises vereist dat niet in ieder land gevonden zal worden. Men heeft kennis nodig van nucleaire technologie, het liefst een experimentele kernreactor ter beschikking, en een levendig onderzoeksveld. Dat veld moet zeer multidisciplinair zijn, en variëren van reactortechnologie, bestralingstechnologie, radiochemie en radiobiologie, tot oncologie. Dus zowel fysische, chemische, biologische als farmacologische / medische disciplines. De productie van huidige, en de ontwikkeling van toekomstige medische radionucliden, en de eiwitten en andere biologische stoffen die ze naar hun doel in het menselijk lichaam geleiden, hangt dus af van een sterke onderzoekcultuur in de genoemde vakdisciplines.

Ten slotte hangt het besluit om een reactor te bouwen af van het hebben van een gezonde businesscase. Daarbij valt het op dat er nog nooit een onderzoeks- of radionucliden-productie-reactor is gebouwd, die volledig met privaat geld is gefinancierd. Alle reactoren die nu medische radionucliden produceren, zijn ooit door een overheid als onderzoeksreactor betaald en gebouwd. De landen die zo'n reactor hebben staan, hebben ook de daarbij horende infrastructuur en experts in huis, en waren in de jaren '90 van de vorige eeuw in een goede positie om medische radionucliden te produceren. Dat was relatief goedkoop te realiseren: de reactor en veel bijbehorende infrastructuur waren immers al betaald.

Dit vormt een barrière voor landen zonder een onderzoeksreactor, die nu hun eigen productie zouden willen opstarten, omdat het bouwen van een onderzoeksreactor tegenwoordig zeer kapitaalsintensief is. Een uitzondering hierop lijken de bedrijven te zijn die in de toekomst met versnellertechnieken molybdeen-99/technetium-99m willen maken. Vooral de Amerikaanse initiatieven lijken zich op dit moment met relatief bescheiden subsidie tot wasdom te kunnen ontwikkelen.

7 Vraag 5 - Welke beleidsopties heeft VWS als er geen nieuwe productiefaciliteit in Nederland komt?

Als er geen nieuwe bestralingsfaciliteit in Nederland zou komen, of dat nu een reactor is of een (complexe) versneller zoals het SHINE concept, dan zouden de bestralingen die nu in Nederland plaatsvinden in het buitenland moeten gebeuren. Aan de andere kant is er dan nog wel een levendige onderzoeksgemeenschap aanwezig in Nederland op het gebied van medische radionucliden, een onderzoeksreactor (in Delft), en verschillende radiofarmaceutische firma's (zoals Curium, IDB Holland, en Quirem).

In het onderstaande geven wij, vanuit de expertise van het RIVM, enkele opties ter overweging aan VWS:

- Zoals de VS streven naar zelfvoorzienendheid op het vlak van medische radionucliden, zou het ook een optie zijn om binnen de Europese Unie datzelfde na te streven. Dat maakt de EU ook op langere termijn weerbaar tegen incidenten waarbij aanvoer vanaf andere continenten een tijdelijk moeilijk of zelfs onmogelijk is. Ook bestaat er op dit moment in de EU een goede mix aan onderzoekers, leveranciers van grondstoffen, bestralingsfaciliteiten, hot cell laboratoria en radiofarmaceutische bedrijven die, gecoördineerd in Europees verband, er voor kunnen zorgen dat het hele palet aan radionucliden op Europese bodem geproduceerd en geleverd kunnen worden.
- Beleid maken gericht op het behoud van de rest van de leveringsketen van medische radionucliden in Nederland. Het niet realiseren van nieuwe bestralingscapaciteit zal waarschijnlijk tot gevolg hebben dat het radiochemisch laboratorium (ook wel verwerkings- of hot cell laboratorium genoemd) ook zal sluiten. Dat op zijn beurt, maakt het minder aantrekkelijk voor de radiofarmaceutische bedrijven om in Nederland gevestigd te zijn.
- Het laten uitvoeren van een analyse waaruit moet blijken, wat er voor nodig is om te garanderen dat de bestaande (Hoge Flux) reactor in Petten, nog enkele decennia betrouwbaar te gebruiken is.
- Nederland zou kunnen deelnemen aan reeds bestaande commerciële initiatieven elders in Europa, die beogen om via complexe versnellertechnieken medische radionucliden te produceren. Die samenwerking zou gericht moeten zijn op het versterken van de delen van de leveringsketen en het onderzoek dat dan nog in Nederland aanwezig is.
- Nederland zou kunnen deelnemen aan reeds bestaande onderzoeksprojecten (MYRRHA en de daarvoor geprojecteerde bundellijnen, JHR, ...), waarmee men naast het doen van wetenschappelijk onderzoek ook medische radionucliden kan produceren. De onderzoeksgemeenschap die er binnen Nederland is voor het ontwikkelen van nieuwe medische radiofarmaca zou dan wellicht behouden kunnen blijven.

8 Bronnen

1. L.P. Roobol, A.v.d.R., I.R. de Waard, H. Bijwaard, RIVM rapport 2017-0063 "Productie en gebruik van medische radio-isotopen in Nederland : Huidige situatie en toekomstverkenning".
2. L.P. Roobol, I.R.d.W., RIVM rapport 2018-0075 "Marktontwikkeling en leveringszekerheid voor medische isotopen: Uitbreiding op RIVM Rapport 2017-0063: Productie en gebruik van medische radio-isotopen in Nederland. Huidige situatie en toekomstverkenning. 2018.
3. L.P. Roobol, I.R.d.W., RIVM-rapport 2019-0101 "Marktontwikkeling en leveringszekerheid medische radionucliden. 2019.
4. L.P. Roobol, I.R.d.W., RIVM rapport 2019-0183 "Marktontwikkeling en leveringszekerheid voor medische radionucliden: Uitbreiding op RIVM Rapport 2019-0101. 2019.
5. <https://www.nrg.eu/over-nrg/nieuws-pers/detail/news/recordproductiereactorpetten.html>.
6. Harvey Turner. Recent advances in theranostics and challenges for the future. Br J Radiol 2018;91(1091):20170893.
7. Medische Isotopen, belang voor de wereld en kansen voor Nederland, Nucleair Nederland maart 2017. Tweede druk, april 2017.
8. European Study on Medical, Industrial and Research Applications of Nuclear and Radiation Technology (SAMIRA), Report – EC-01-08-D-30/07/2018, EU Contract ENER/17/NUCL/SI2.755660, Technopolis/NucAdvisor, .
9. IMS 2018, www.rivm.nl/ims data 2018 nog in concept
10. Informeel gesprek met Dr. Frodo Klaassen, NRG.
11. <https://www.oecd-nea.org/med-radio/docs/sen-hlgmr2019-1.pdf>.
12. <https://www.oecd-nea.org/pub/activities/ar2015/ar2015.pdf>.
13. <https://www.oecd-nea.org/pub/activities/ar2019/ar2019.pdf>.
14. <https://www.world-nuclear.org/information-library/non-power-nuclear-applications/radioisotopes-research/radioisotopes-in-medicine.aspx>.
15. <https://nwmedicalisotopes.com/>.
16. https://www.world-nuclear-news.org/newNuclear/210307Construction_starts_on_Jules_Horowitz.shtml.
17. EANM 2019. Annual congress of the European Association of Nuclear Medicine Abstracts. EJMNM 2019;46(suppl 1):S1-S952
18. Goethals P-E, Zimmermann R. Nuclear Medicine report & directory (part 2): Clinical Radiopharmaceuticals. MEDraysintell 2019
19. <https://www.neimagazine.com/news/newsmilestone-for-bruce-powers-isotope-production-project-8099999>
20. <https://www.world-nuclear-news.org/Articles/Four-US-companies-chosen-for-Mo-99-production-fund>.
21. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03511664>
22. <https://www.frm2.tum.de/mo99/bau-der-mo-99-bestrahlungsanlage/>.
23. <https://www.ill.eu/reactor-and-safety/high-flux-reactor/cycles/>.
24. <https://www.brucepower.com/isotopes-and-medical-innovation/>.

25. <https://myrrha.be/nl>.
26. <https://eu.lansingstatejournal.com/story/news/2019/02/18/medical-isotopes-radiopharmaceuticals-nuclear-medicine-billion-market-niowave-lansing/2868963002>.
27. <https://www.northstarm.com/>.
28. <https://shinemed.com/production-facility-groundbreaking/>.
29. <https://world-nuclear-news.org/Articles/Heat-exchangers-in-place-at-Jules-Horowitz>.
30. https://ec.europa.eu/energy/sites/ener/files/documents/s1-3_ekollegger_ire.pdf.
31. <http://www.ire.eu/nl/media-room/nieuws/onderzoeksproject-de-belgische-regering-lanceert-52-miljoen-euro-voor-het-ire>.
32. <http://artms.ca/>.
33. <https://betakit.com/nuclear-medicine-startup-artms-products-raises-26-4-million-cad-series-a/>.
34. <https://www.prnewswire.com/news-releases/eden-radioisotopes-llc-secures-reactor-project-funding-for-medical-isotope-production-300854716.html>.
35. <https://regiohollandbovenamsterdam.nl/actueel/nieuws/miljoenen-voor-testlab-petten>.
36. <http://www.sfpi-fpim.be/nl/portefeuille-voor-eigen-rekening>.
37. <https://www.dvo.be/artikel/62699-ire-haalt-nederlandse-uitvinding-naar-belgie/>.
38. http://safir2022.vtt.fi/pdf/SAFIR2022_Annual_Plan_2020_signed.pdf
39. https://www.researchgate.net/publication/338914162_Jules_Horowitz_Reactor_-_the_Future_of_European_Materials_Testing_Reactors.
40. <http://www-rjh.cea.fr/irradiation-devices.html>.
41. <https://world-nuclear-news.org/Articles/Canadian-breakthrough-in-radioisotope-production>.
42. <https://www.neimagazine.com/news/newscanadian-based-partnership-to-produce-lutetium-177-7515706>.
43. <https://www.brucepower.com/life-extension-program-mcr-project/>.
44. https://conferences.iaea.org/event/181/contributions/15802/attachments/8799/11860/ID_395_Heltemes_Paper.pdf.
45. <https://www.osti.gov/servlets/purl/1592976>.
46. <https://www.columbiatribune.com/news/20180920/boone-county-commission-approves-tax-break-for-northwest-medical-isotopes&prev=search&pto=aue>.
47. <https://www.machinedesign.com/materials/article/21838353/tech-transfer-leads-to-reactor-for-medical-isotopes>.
48. <https://shinemed.com/production-facility-groundbreaking/>.
49. <https://www.anl.gov/article/argonne-confirms-new-commercial-method-for-producing-medical-isotope>.
50. https://mo99.ne.anl.gov/2019stakeholders/pdfs/2.4_Grimm.pdf.

9 Bijlage A: Enquête onder stakeholders: productiefaciliteiten

9.1 Vragen aan leveranciers

Er zijn twee verschillende vragenlijsten opgesteld: een voor huidige leveranciers van medische radionucliden, en een voor partijen die dat in de toekomst willen worden.

9.1.1 *Vragen aan bestaande bestralingsfaciliteiten*

To our knowledge, the most commonly used reactor-produced medical radionuclides are:

Yttrium-90
Molybdenum-99/Technetium-99m
Iodine-125
Iodine-131
Iridium-192
Holmium-166
Lutetium-177

In the medical world, there is much attention for “upcoming” radionuclides, suitable for cancer therapy by alpha irradiation. To our understanding, the following three nuclides are the main ones under investigation now.

Astatine-211
Radium-223
Actinium-225

Question 1: In your opinion, is this list of “nuclides of interest” complete? If not: what nuclide(s) are you missing?

Question 2: Your company is currently irradiating medical radioisotopes. Could you please indicate which one, at this moment?

Question 3: Could you please indicate whether you have plans to (1) enlarge your capacity for irradiating existing isotopes or (2) building capacity for new isotopes within the coming 5-10 years? In what year will these nuclides be available for the market, in significant amounts?

Question 4: Could you please share with us, which nuclides and which percentage of your production goes to the European hospitals?

Question 5: looking at the list of nuclides of interest, what trends do you see for the coming years? Will demand for these nuclides grow, decline, or remain stable?

Question 6: When thinking about the sustainability of supply of medical radionuclides, what are the opportunities and threats you see for the coming 5 years?

Question 7: Is there anything else on this subject you would like to share with us?

9.1.2 *Vragen aan toekomstige bestralingsfaciliteiten*

To our knowledge, the most commonly used reactor-produced medical radionuclides are:

Yttrium-90
Molybdenum-99 / Technetium-99m
Iodine-125

Iodine-131
Iridium-192
Holmium-166
Lutetium-177

In the medical world, there is much attention for “upcoming” radionuclides, suitable for cancer therapy by alpha irradiation. To our understanding, the following three nuclides are the main ones under investigation now.

Astatine-211
Radium-223
Actinium-225

Question 1: In your opinion, is this list of “nuclides of interest” complete?

If not: what nuclide(s) are you missing?

Question 2: Your company is currently planning to build, or building, an irradiation facility. Could you please indicate (according to present plans) which of the above nuclides your facility will be able to irradiate in the coming 5-10 years, and when (in what year) these nuclides would be available for the market, in significant amounts?

Question 3: Do you foresee that a share of your irradiated material will be available for the European market?

If yes: could you please share your expectation with us, i.e. which nuclides and which percentage of your production would be available for Europe?

Question 4: looking at the list of nuclides of interest, what trends do you see for the coming years? Will demand for these nuclides grow, decline, or remain stable?

Question 5: When thinking about the sustainability of supply of medical radionuclides, what are the opportunities and threats you see for the coming 5 years?

Question 6: Is there anything else on this subject you would like to share with us?

9.2 Resultaten enquête

9.2.1

Samenvatting

Er zijn negen partijen aangeschreven die nieuwe productiefaciliteiten willen realiseren: Bruce Power (Canada), BWXT (VS), Eden (VS), IRE/Lighthouse (België), JHR (Frankrijk), NorthStar (VS), Pallas (Nederland), SCK*CEN (België), SHINE (VS). Van twee partijen hebben wij antwoord ontvangen.

Ook zijn er vijf partijen aangeschreven die bestaande productiefaciliteiten bedrijven: ANSTO (Australië), FRM-II (Duitsland), ILL (Frankrijk), LVR-15 (Tsjechië), Maria (Polen). Van drie hebben wij antwoord ontvangen.

De meeste partijen verwachten een toename in de omzet van molybdeen-99 (vooral door groei van de markt in Azië, met name India en China) en in die van lutetium-177.

Een aantal partijen noemt terbium-161 als interessant radionuclide, dat in opkomst is. Ook de (experimentele) nucliden voor alfatherapie zoals actinium-225 (reactor/cyclotron) en astat-211 (cyclotron) worden als

interessant genoemd. Een respondent wees op de mogelijkheden van koper-67 (cyclotron product), dat vergelijkbare toepassingen kent als lutetium.

Als bedreiging voor de leveringszekerheid van medische radionucliden worden genoemd:

- Stijgende kosten van het in werking houden van ouder wordende reactoren;
- Hoge kosten van nieuwbouw van een reactor – kan niet volledig privaat gefinancierd worden op basis van verwachte inkomsten van de productie van medische radionucliden;
- Het feit dat overheden voorstellen om reactoren of complexe versneller installaties te bouwen niet gelijk behandelen (geen level playing field);
- Te weinig actie op EU-niveau om het bouwen van nieuwe radionucliden productiefaciliteiten te stimuleren;
- Het feit dat er bijna geen reactoren meer over zijn in de wereld met een zeer hoge neutronen flux (meer dan 1015 neutronen per seconde en per cm²). Het verdwijnen van deze reactoren zou niet alleen een gemis zijn voor het wetenschappelijk onderzoek dat alleen onder deze omstandigheden gedaan kan worden, maar ook voor de productie van een aantal "exoten" onder de medische radionucliden, die alleen met zo een zeer hoge flux geproduceerd kunnen worden, zoals bijvoorbeeld wolfram-188/renium-188 en calcium-47/scandium-47.

9.2.2 *Antwoorden LVR-15 (Tsjechië)*

To our knowledge, the most commonly used reactor-produced medical radionuclides are:

Yttrium-90

Molybdenum-99/Technetium-99m

Iodine-125

Iodine-131

Iridium-192

Holmium-166

Lutetium-177

In the medical world, there is much attention for "upcoming" radionuclides, suitable for cancer therapy by alpha irradiation. To our understanding, the following three nuclides are the main ones under investigation now.

Astatine-211

Radium-223

Actinium-225

Company Name	Research Centre Rez
Contact details (e-mail)	jan.milcak@cvrez.cz
Question 1: In your opinion, is this list of "nuclides of interest" complete? If not: what nuclide(s) are	As reactor operator we have been asked to participate in project for evaluation of possible utilization and production of ¹⁶¹ Tb

Company Name	Research Centre Rez
you missing? .	
<p>Question 2: Your company is currently irradiating medical radioisotopes. Could you please indicate which one, at this moment?</p>	<p>Reactor serves also as radioisotope production facility but only as an irradiation without direct involvement in production medical grade. Mainly Mo-Tc is now produced but from irradiated nuclear targets also ¹³¹I is produced this way. Continuous testing of ¹⁶⁶Ho is being done. Some project of irradiation of ¹⁹²Ir and ¹⁷⁷Lu were historically made, but currently without periodic production.</p>
<p>Question 3: Could you please indicate whether you have plans to (1) enlarge your capacity for irradiating existing isotopes or (2) building capacity for new isotopes within the coming 5-10 years? In what year will these nuclides be available for the market, in significant amounts?</p>	<p>As an irradiation facility we are dependent more on the demand of the final medical radioisotope processor than on the implementation of our own initiative. The capacity can be partially expanded in this area, but this limits the further use of the reactor for scientific purposes in the field of materials research, etc. Irradiation conditions and thus the necessary changes to the reactor equipment would be part of the necessary feasibility studies and would be implemented when contacted by partners.</p>
<p>Question 4: Could you please share with us, which nuclides and which percentage of your production goes to the European hospitals?</p>	<p>This knowledge is not known to the reactor operator, as it only performs irradiation activities and not the actual production of medical isotopes and we are thus outside the distribution channels.</p>
<p>Question 5: looking at the list of nuclides of interest, what trends do you see for the coming years? Will demand for these nuclides grow, decline, or remain stable?</p>	<p>Until the replacement of Mo-Tc as the basis of diagnostics, demand will only grow.</p> <p>After a higher examination of radiopharmaceuticals, which can be used for subsequent treatment, interest in these will also increase (Lu, Ho etc).</p>
<p>Question 6: When thinking about the sustainability of supply of medical radionuclides, what are the opportunities and threats you see for the coming 5 years?</p>	<p>Pressure on research reactor operators in the area of necessary adjustments to meet the new standards will increase the financial intensity of the operation and may lead to a decision to close the operation.</p> <p>The increasing age of the base of irradiation infrastructure without the necessary building of a replacement leads to the risk of capacity loss - new capacities are not being built fast enough at</p>

Company Name	Research Centre Rez
	present and the European environment is not in favour of new projects.
Question 7: Is there anything else on this subject you would like to share with us?	A joint discussion on the conditions for maintaining capacity within the EU is critical (including connections to the rest of the world) - including the necessary investments and the creation of an environment that will allow the construction of new research reactors of sufficient capacity fast enough (especially in the EU).

9.2.3

Antwoorden ILL Grenoble (Frankrijk)

To our knowledge, the most commonly used reactor-produced medical radionuclides are:

Yttrium-90

Molybdenum-99/Technetium-99m

Iodine-125

Iodine-131

Iridium-192

Holmium-166

Lutetium-177

In the medical world, there is much attention for "upcoming" radionuclides, suitable for cancer therapy by alpha irradiation. To our understanding, the following three nuclides are the main ones under investigation now.

Astatine-211

Radium-223

Actinium-225

Company Name	Institut Laue-Langevin, Grenoble, France
Contact details (e-mail)	koester@ill.fr
Question 1: In your opinion, is this list of "nuclides of interest" complete? If not: what nuclide(s) are you missing? .	For the reactor-produced isotopes one should add at least W-188/Re-188, Er-169, Sm-153 and as "emerging" Tb-161 [Obviously there are many other "nuclides of interest" which are not reactor-produced. By the way, At-211 is cyclotron-produced and NOT reactor-produced.]
Question 2: Your company is currently irradiating medical radioisotopes. Could you please indicate which one, at this moment?	W-188, Lu-177, Tb-161, Ca-47/Sc-47, Er-169, Pt-195m, ...
Question 3: Could you please indicate whether you have plans to (1) enlarge your capacity for	A new irradiation system for enlarged capacity is under development, to be exploited from 2024. New isotopes are being added continuously. The time scale until clinical deployment is dictated by the development of the downstream part

Company Name	Institut Laue-Langevin, Grenoble, France
irradiating existing isotopes or (2) building capacity for new isotopes within the coming 5-10 years? In what year will these nuclides be available for the market, in significant amounts?	(radiochemistry, radiopharmacy, clinical trials,...), not by the reactors.
Question 4: Could you please share with us, which nuclides and which percentage of your production goes to the European hospitals?	Among the clinically used radionuclides (Lu-177, W-188/Re-188) the majority of our production (>80%) goes to European hospitals. In addition we produce radionuclides for basic research or preclinical research which go to European research labs.
Question 5: looking at the list of nuclides of interest, what trends do you see for the coming years? Will demand for these nuclides grow, decline, or remain stable?	<p>Demand for Lu-177, Ac-225 and for emerging radionuclides (Tb-161, etc.) will rise.</p> <p>Demand for Y-90 + Ho-166 for SIRT will rise, but the development of the relative market share of both competing nuclides is difficult to predict as it mainly depends on the commercial success of the different actors in the SIRT field.</p> <p>Demand for Mo-99/Tc-99m will slowly decline in the developed countries (due to partial replacement by PET procedures and due to reduction of injected activity with more efficient SPECT cameras respectively).</p>
Question 6: When thinking about the sustainability of supply of medical radionuclides, what are the opportunities and threats you see for the coming 5 years?	Worldwide there is a lack of reactors with very high neutron flux ($> 1E15 \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$), at present only HFIR (Oak Ridge, USA), SM3 (Dimitrovgrad, Russia) and RHF (the reactor exploited by ILL Grenoble, France). This could be a threat for sustainability of reaction paths requiring the highest possible flux such as double-neutron capture for W-188 (generator of Re-188), high conversion yield for Ca-47 (generator of Sc-47) and other "rare" enriched targets, long term breeding of Ra-226 targets to Th-229 (as generator of Ac-225), etc.
Question 7: Is there anything else on this subject you would like to share with us?	

9.2.4 Antwoorden NorthStar (Verenigde Staten)

To our knowledge, the most commonly used reactor-produced medical radionuclides are:

Yttrium-90
 Molybdenum-99/Technetium-99m
 Iodine-125
 Iodine-131
 Iridium-192
 Holmium-166
 Lutetium-177

In the medical world, there is much attention for “upcoming” radionuclides, suitable for cancer therapy by alpha irradiation. To our understanding, the following three nuclides are the main ones under investigation now.

Astatine-211
 Radium-223
 Actinium-225

Company Name	NorthStar Medical Technologies, LLC
Contact details (e-mail)	jharvey@northstarm.com
Question 1: In your opinion, is this list of “nuclides of interest” complete? If not: what nuclide(s) are you missing? .	No, “upcoming” should have Cu-67. Cu-67 is neither an alpha emitter nor is it produced via a reactor. Similar to Lu-177 in therapeutic potential and use. It is accelerator produced.
Question 2: Your company is currently irradiating medical radioisotopes. Could you please indicate which one, at this moment?	Mo-99 on market now Ac-225 & Cu-67 commercially available starting in 2023
Question 3: Could you please indicate whether you have plans to (1) enlarge your capacity for irradiating existing isotopes or (2) building capacity for new isotopes within the coming 5-10 years? In what year will these nuclides be available for the market, in significant amounts?	Mo-99 is US only at this time; ROW within 5 years Ac-225 & Cu-67 will be available worldwide within 3 years Percentages are business sensitive
Question 4: Could you	Mo-99 we expect to show slight growth in US and

Company Name	NorthStar Medical Technologies, LLC
please share with us, which nuclides and which percentage of your production goes to the European hospitals?	Europe next 5-10 years. Asia/Pacific + India expected to show modest growth next 5-10 years fuelled mostly by China and possibly India.
Question 5: looking at the list of nuclides of interest, what trends do you see for the coming years? Will demand for these nuclides grow, decline, or remain stable?	Aging reactor infrastructure; challenging supply chain currently in place; use of fission uranium to produce medical isotopes will only get more difficult and more expensive – not sustainable currently and worse at full cost recovery; reimbursement of costs by insurers/governments.
Question 6: When thinking about the sustainability of supply of medical radionuclides, what are the opportunities and threats you see for the coming 5 years?	New technologies, not dependent on the aging reactor fleet around world and the uranium fission process, which are less costly per unit volume produced, are the future of medical radioisotope production.
Question 7: Is there anything else on this subject you would like to share with us?	

9.2.5 *Antwoorden SHINE (Verenigde Staten)*



MEMORANDUM

TO: Lars Roobol (RIVM)

FROM: Harrie Buurlage

DATE: Friday August 14, 2020

SUBJECT: SHINE reply to your questions (in blue)

Your RIVM Text in black:

To our knowledge, the most commonly used reactor-produced medical radionuclides are:

- Yttrium-90
- Molybdenum-99/Technetium-99m
- Iodine-125
- Iodine-131
- Iridium-192
- Holmium-166
- Lutetium-177

In the medical world, there is much attention for “upcoming” radionuclides, suitable for cancer therapy by alpha irradiation. To our understanding, the following three nuclides are the main ones under investigation now.

- Astatine-211
- Radium-223
- Actinium-225

Health. Illuminated.™



Company Name	SHINE MEDICAL TECHNOLOGIES, LLC
Contact details (e-mail)	harrie.buurlage@shinemed.com
<p>Question 1: In your opinion, is this list of “nuclides of interest” complete?</p> <p>If not: what nuclide(s) are you missing?</p>	<p>The nuclides of interest are nuclides that are being used, or are being projected to be used, in clinically relevant studies, clinical treatments, or both. The number of patients, the projected volume trends and the availability of nuclear or non-nuclear alternatives determine the level of interest and the economic value of the nuclides of interest. The projected economic value is a good way of categorizing these nuclides of interest.</p> <p>According to SHINE, the best way of categorizing these nuclides is:</p> <ul style="list-style-type: none"> • High level of interest: • Mo-99, Lu-177, Ac-225 • Medium level of interest: • I-131, Y-90, Ir-192, Xe-133 and possibly Ho- 166. <p>SHINE is monitoring the R&D in theranostics and TAT for other promising nuclides and this could result in adjustment of the above-mentioned categorization.</p> <p>Note 1:</p> <p>We believe that I-125 should be categorized as a nuclide with a low level of interest given the available non-nuclear alternatives. I-125 cannot be considered a standard of care given the very limited number of hospitals that decide to use I-125 for patients with early stage prostate cancer, for instance.</p>

Health. Illuminated.™



	<p>Note 2:</p> <p>Most of the promising nuclides for TAT (including As-211 and Ac-225) are being produced by making use of accelerators instead of research reactors.</p>
<p>Question 2: Your company is currently planning to build, or building, an irradiation facility. Could you please indicate (according to present plans) which of the above nuclides your facility will be able to irradiate in the coming 5-10 years, and when (in what year) these nuclides would be available for the market, in significant amounts?</p>	<p>SHINE plans to have its U.S. accelerator-driven, uranium-fission plant commercially operational in 2022. This facility will be able to produce at least one-third of the global demand for Mo-99. Mo-99 produced in this plant will be available for export to the EU from the start. This facility also will produce I-131 soon after. The facility also will produce other fission isotopes like Y-90 (as daughter of Sr-90) and Xe-133, conditioned on a solid business case. In fact, SHINE’s technology can be used for all U-235 fission products and most of the trans-mutational neutron activation products.</p> <p>SHINE also is in the process of selecting a site in Europe for its European production facility. The site selection will be concluded this year. Construction of the EU plant is planned to start in 2023. This facility will be a copy of the USA facility and could be serving European patients as early as 2025.</p> <p>Both the USA and the EU facilities will be equipped with additional irradiation ports, allowing for the production of a broad range of neutron activation products including Lu-177, Ho-166 and, if needed, I-125.</p> <p>SHINE is also focusing on Ac-225 from a therapeutics perspective, but at this stage time-to-market is unclear.</p> <p>Note on Lu-177:</p> <p>The production of Lu-177 does not only require a neutron source (like a reactor or the SHINE accelerator), it also needs enriched target material and a very complex radiochemistry process, post-irradiation. SHINE is active in all of these three</p>



	<p>critical steps in this supply chain and is likely to become the first and only vertically integrated Lu-177 supplier soon. First Lu-177 sales are expected early next year.</p>
<p>Question 3: Do you foresee that a share of your irradiated material will be available for the European market?</p> <p>If yes: could you please share your expectation with us, i.e. which nuclides and which percentage of your production would be available for Europe?</p>	<p>SHINE’s USA facility will be exporting significant quantities of Mo-99 and (soon thereafter) other key nuclides to Europe as of the start of commercial operations in the USA. This will last until the SHINE EU plant takes over.</p> <p>SHINE has firm plans to install more than sufficient production capacity in Europe for European patients.</p> <p>Our planned EU infrastructure will be more than sufficient to supply all EU patients with Mo-99, I-131, and Lu-177. Y-90 and, if needed, Ho-166 and I-125 also will be produced in Europe, if a solid business case justifies it.</p> <p>Note 1:</p> <p>SHINE intends to utilize reactors initially for Lu-177 irradiations and to transition using our own accelerator system over time.</p> <p>Note 2:</p> <p>Most medical isotopes with a medium to low level of interest (like Ir-192) are eligible for centralized production. As an example, Ir-192 can be produced all over the world with enough time for transportation (decay time of Ir-192 is 74 days). Furthermore, the production of these isotopes benefits from the freed-up European and global reactor capacity caused by the introduction of SHINE Mo-99.</p> <p>Note 3:</p> <p>SHINE will not limit her product portfolio to utilization of its current innovative technology but will invest in other non-</p>



	<p>reactor key technologies like cyclotrons if a solid business case justifies such an investment.</p>
<p>Question 4: looking at the list of nuclides of interest, what trends do you see for the coming years? Will demand for these nuclides grow, decline, or remain stable?</p>	<p>The growing development of theranostics will not only drive significant growth in Lu-177 and other potential therapeutics such as Ac-225, but also their companion diagnostic radionuclides. Mo-99 usage also will grow, mostly driven by increased Asia-Pacific (APAC) needs. While some TAT applications are promising, it is too early to make reliable growth assumptions.</p>
<p>Question 5: When thinking about the sustainability of supply of medical radionuclides, what are the opportunities and threats you see for the coming 5 years?</p>	<p>The opportunities are clearly the therapy applications (Lu-177 and TAT) and the increased use of Mo-99.</p> <p>The main threat is the non-existence of a level playing field caused by the continuation of national governments financially supporting research reactor technology only. This continues despite clear direction from international organizations like the OECD stating that the supply of nuclear medicine can only become stable if national governments decide to withdraw their subsidies so that privately funded innovation can take over.</p> <p>The introduction and expansion of non-research reactor-based innovations like SHINE is hindered strongly because of this lack of a level playing field. The Dutch government should publicly state that they will withdraw its financial support for research reactors used for the production of nuclear medicine. As an alternative, national governments could decide to equalize public financial support over all promising initiatives fairly.</p>
<p>Question 6: Is there anything else on this subject you would like to share with us?</p>	<p>The production of medical isotopes asks for much more than just the availability of a neutron source. In fact, four critical steps must be taken care of and SHINE is managing all these steps internally with its two plants (USA and EU).</p>

Health. Illuminated.™



	<ol style="list-style-type: none">1. Availability of enriched target material2. Irradiation with a neutron source (like SHINE or PALLAS)3. The radiochemical separation process post-irradiation4. The radiopharmaceutical process assuring the elimination of unwanted impurities and the assurance that the final product meets all other quality specifications <p>The reliability of supply is dictated by all four steps and simply having a neutron source does not guarantee the supply of medical isotopes, especially when steps three or four, or both, are taken care of by other organizations than the neutron source providers.</p> <p>SHINE advises RIVM and the Dutch ministries to review the supply of medical isotopes holistically, meaning taking all four steps into their considerations.</p>

9.2.6 *Antwoorden Pallas (Nederland)*

To our knowledge, the most commonly used reactor-produced medical radionuclides are:

Yttrium-90
Iodine-125
Iodine-131
Iridium-192
Holmium-166
Lutetium-177

In the medical world, there is much attention for “upcoming” radionuclides, suitable for cancer therapy by alpha irradiation. To our understanding, the following three nuclides are the main ones under investigation now.

Astatine-211
Radium-223
Actinium-225

Company Name	PALLAS (Stichting Voorbereiding PALLAS-reactor)
Contact details (e-mail)	Titus Tielens, Director Strategy
Question 1: In your opinion, is this list of “nuclides of interest” complete? If not: what nuclide(s) are you missing? .	<p>Most commonly used reactor isotopes is accurate, with a few comments: Molybdenum-99 must be added of course I believe the list is pretty accurate, except Ho-166 is still early phase, and not yet used very much, with perhaps a few hundred treatments per year (There are some more traditional isotopes that are being phased out: Sr-89, Er-169, Sm-153, Pd-103, Au-198 – these are now of lesser interest, so good to exclude from the list.)</p> <p>As for upcoming isotopes, terbium-161 should definitely be added, a potential successor to Lu-177, as it seems to have better medical properties and the terbium family includes also alpha and auger electron emitters – allowing for a single chemistry across a range of nuclides.</p> <p>Other upcoming radionuclides, currently of slightly lesser interest, include: Phosphor-32, see Oncosil Lead-212 (alpha), see Orano Med Rhenium-186 and 188 (e.g., the focus of the Meander hospital) Stannum-117m</p>
Question 2: Your company is currently irradiating medical radioisotopes. Could you please	The PALLAS reactor is being designed to mass produce a wide range of isotopes. As long as there is demand for any of the isotopes on the list (or yet other ones), it is the intention that PALLAS will produce them. There are only a few

Company Name	PALLAS (Stichting Voorbereiding PALLAS-reactor)
indicate which one, at this moment?	exceptions based on technical limitations: At-211, Ra-223, P-32.
<p>Question 3: Could you please indicate whether you have plans to (1) enlarge your capacity for irradiating existing isotopes or (2) building capacity for new isotopes within the coming 5-10 years?</p> <p>In what year will these nuclides be available for the market, in significant amounts?</p>	<p>The PALLAS reactor will be able to supply a large percentage (20-40%) of global demand. It is expected that the majority of output will be supplied to radiopharmaceutical production sites in Europe, for the purpose of mass production of registered medicines (such as Lutathera), as well as to European University Medical Centres (UMCs, academische ziekenhuizen), for the purpose of clinical trials and small scale use (in manu medici, compassionate use, 'magistrale bereiding'). It is difficult to foresee exactly what volumes and percentages will be available for Europe, but you may assume anywhere between 50 and 80%. PALLAS will be able to supply 50-80% of European demand. These are ballpark numbers.</p> <p>Looking at current trends in the supply chain, a likely end state will be that each major pharma company will have 2 or 3 production sites globally, e.g., one in North America, one in Europe and one in Asia. Likewise, each region will have a few production hubs. It is expected that the PALLAS-reactor will sit at the heart of the main hub for Europe, perhaps together with the Belgian infrastructure (BR2, IRE, ...).</p>
<p>Question 4: Could you please share with us, which nuclides and which percentage of your production goes to the European hospitals?</p>	<p>We expect that Lu-177 will indeed prove to be the main workhorse for the coming 10-20 years for beta emitting medicines, while the other isotopes fulfil niche positions. Over time, Tb-161 could replace Lu-177 thanks to more convenient medical and chemical properties.</p> <p>Y-90 will likely remain popular, Ho-166 will probably be used more widely (with the acquisition of Quirem by Terumo), I-131 will probably grow in use (with 3 new medicines in the pipeline, e.g., by Actinium Pharmaceuticals and Celectar)</p> <p>At the same time, Targeted Alpha Therapy is attracting a lot of research attention for its close-range tumour search-and-destroy power. But alpha based medicines are not as advanced yet, as they have significant challenges (e.g., on how to handle recoil and daughter decay effects), and production routes have not been settled. So it is well possible that alpha therapies will become popular say ten years from now. It is not clear what the winning alpha isotope will be. Currently</p>

Company Name	PALLAS (Stichting Voorbereiding PALLAS-reactor)
	most attention is paid to Ac-225, but Pb-212 or another one could be more attractive in the long run.
Question 5: looking at the list of nuclides of interest, what trends do you see for the coming years? Will demand for these nuclides grow, decline, or remain stable?	<p>Setting up robust supply chains for medical radionuclides will be key in order to support expected demand for the very promising new nuclear medicines that are now in the pipeline. As you can see from a recent PALLAS presentation at an IAEA conference, there are two or three critical elements that need to be in place: Sufficient irradiation capacity, both from reactors and cyclotrons. PALLAS will significantly improve the robustness of global production capacity, but other research reactors remain needed, also in Europe.</p> <p>Efficient post-irradiation processing supply chains – these are needed to increase capacity, and reduce the time between irradiation and administration to a patient. If the supply chain can be reduced by a few days, then capacity grows by tens of percentage points, while waste per unit is reduced.</p> <p>Supply of target material, particularly of ytterbium-176 for Lu-177.</p>
Question 6: When thinking about the sustainability of supply of medical radionuclides, what are the opportunities and threats you see for the coming 5 years?	Feel free to come by to discuss any topic further.
Question 7: Is there anything else on this subject you would like to share with us?	

10 Bijlage B: Vragen aan stakeholders: ziekenhuizen

10.1 Vragen aan gebruikers (afdelingen nucleaire geneeskunde)

Toelichting

Het RIVM is gevraagd om de actuele situatie te beschrijven m.b.t. leveringszekerheid van medische radionucliden en de rol die de Pallas-reactor hierin kan gaan spelen. In 2019 heeft het RIVM hierover een rapport gepubliceerd [3]. De conclusie van dit rapport is, dat wanneer de HFR in Petten sluit zonder dat de Pallasreactor wordt gerealiseerd, Nederland haar positie binnen de leveringsketen verliest. Zowel de werkgelegenheid als de nucleaire kennisinfrastructuur zullen hieronder te lijden hebben.

Radionuclide	Gebruik (veel, weinig, niet)	Hoeveel besteld in 2019	Aantal patiënten behandeld in 2019	Verwachte trend voor komende jaren (groei, onveranderd, krimp)
Tc-99m				
I-131				
I-125				
Lu-177				
Y-90				
Ho-166				
Ra-223				
...				

Vraag 1

In de bovenstaande tabel staat een opsomming van reactor-geproduceerde radionucliden. Zijn dit in uw centrum de meest gebruikte reactor-geproduceerde radionucliden? Als er veelgebruikte radionucliden in de tabel ontbreken, wilt u de tabel dan hiermee aanvullen?

Kunt u voor deze radionucliden invullen:

Hoe vaak hiervan gebruik wordt gemaakt (veel, weinig, niet)

Hoeveel hiervan in 2019 besteld werd (bijv. doses of vials of Bq)

Hoeveel patiënten hiermee in 2019 behandeld werden

Wat uw verwachting is voor de komende jaren wat betreft gebruik (groei, krimp, onveranderd)

Vraag 2

Heeft uw centrum in 2019 leveringsproblemen van reactor-geproduceerde radionucliden ondervonden?

Zo ja, hoe vaak? En wat waren hiervan de 2 meest voorkomende oorzaken?

Vraag 3

Welke kansen, risico's of bedreigingen ziet u wat betreft leveringszekerheid voor de komende jaren?

10.2 Resultaten enquête

In totaal zijn er in Nederland 64 ziekenhuizen met een afdeling nucleaire geneeskunde [<https://www.nvng.nl/praktijk/afdelingen-nucleaire-geneeskunde>]. Helaas ontbrak de tijd om via de beroepsvereniging alle afdelingen te peilen. In samenwerking met enkele medisch specialisten zijn 12 ziekenhuizen uitgekozen om te contacteren voor de enquête. Deze ziekenhuizen zijn gekozen op basis van het type verrichtingen dat zij doen (diagnostisch en therapeutisch), en het aantal verrichtingen per jaar. Het betrof alle acht UMC's en vier perifere ziekenhuizen. Van zeven van de UMC's en drie perifere ziekenhuizen is de ingevulde enquête terug ontvangen. In tabel 1 en 2 zijn de resultaten weergegeven. De respondenten (ziekenhuizen) zijn hier genummerd 1 tot en met 10.

In tabel B.1 staan de opgegeven aantallen behandelde patiënten in 2019 met de meestgebruikte radionucliden. Zoals verwacht is het grootste aandeel onderzoek gedaan met technetium-99m. Twee ziekenhuizen verwachten een lichte groei hiervan en de overige acht een onveranderde of licht krimpend gebruik. Ook voor behandelingen met radioactief jodium wordt weinig groei verwacht, hoewel dit voor jodium-125 een vertekend beeld kan zijn, aangezien deze radionuclide als radioactief implanteerbaar jodiumzaadje mogelijk ook via andere afdelingen dan de nucleaire geneeskunde gebruikt wordt. Het gaat dan bijvoorbeeld om de chirurgie, radiologie of radiotherapie, waarvan nu geen gegevens zijn verzameld. De meeste groei wordt verwacht bij de lutetium-therapie.

In tabel B.2 staan beknopt de antwoorden op vraag 2 en 3 van de enquête weergegeven. Hieruit blijkt dat negen van de tien responderende ziekenhuizen in 2019 leveringsproblemen van radionucliden hebben ondervonden, met name van technetium, enkele zelfs meerdere keren in het jaar. Men meldt ook dat hierdoor patiëntprogramma's moesten worden aangepast. Meermaals genoemde oorzaken zijn een tekort aan beschikbaar molybdeen-99 in Petten en te weinig back-up van andere reactoren. Bijna alle respondenten noemen de sluiting van de HFR zonder structureel alternatief een risico voor de leveringszekerheid en daarmee voor de patiëntenzorg. Ze ervaren op dit moment vaak al enkele malen per jaar leveringsproblemen en zien juist een toename van de vraag naar radionucliden.

Tabel B.1 Aantallen patiënten in 2019 en verwachting voor de toekomst voor de meestgebruikte reactor-geproduceerde radionucliden.
De responderende ziekenhuizen zijn genummerd 1 tot en met 10

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Totaal aantal patiënten
Techne-99m											
Aantal patiënten in 2019	1417	3072	2995	2471	3000	2272	2190	5200	2500	>5000	>30117
Verwachting voor de toekomst	Onveranderd	Onveranderd	Lichte krimp	Lichte groei	Onveranderd	Onveranderd	Krimp	Onveranderd	3-5%/jaar groei	Geringe afname	
Jodium-131											
Aantal patiënten in 2019	95	178	195	89	200	108	56	103	20	112	1156
Verwachting voor de toekomst	Onveranderd	Onveranderd	Lichte krimp	Onveranderd	Onveranderd	NR	Groei	Onveranderd	Onver-anderd	Stabiel / geringe afname	
Jodium-125											
Aantal patiënten in 2019	0	Onbekend, loopt via chirurgie	0	35	70	0	171	365	900 radiologie, 120 radiotherapie	0	1661
Verwachting voor de toekomst	Onveranderd		Onver-anderd	Toe-name	Onver-anderd	NR	Groei	Onver-anderd	3-5%/jaar groei	NR	
Lutetium-177											
Aantal patiënten in 2019	0	451	6	120	5	0	0	0	45	4	631
Verwachting voor de toekomst	Groei	Sterke groei	Groei	Toe-name	Toe-name	Groei	Groei	Groei	Forse groei	Sterke toename	
Yttrium-90											
Aantal patiënten in 2019	7	29	10	23	20	38	0	7	20	1	155

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Totaal aantal patiënten
Verwachting voor de toekomst	Onveranderd	Groei	Onveranderd	Toename	Onveranderd	Onveranderd tot lichte groei	Onveranderd	Onveranderd	Langzame groei	Stabiel	
Holmium-166											
Aantal patiënten in 2019	0	6	0	35	0	2	0	0	0	0	43
Verwachting voor de toekomst	Onveranderd	Groei	Onveranderd	Toename	Onveranderd	Onveranderd	Onveranderd	Onveranderd	Lichte groei na introductie 2020	NR	
Radium-223											
Aantal patiënten in 2019	6	55	23	37	60	18	4	11	10	16	240
Verwachting voor de toekomst	Onveranderd	Onveranderd	Onveranderd	Onveranderd	Onveranderd	Onveranderd tot lichte krimp	Onveranderd	Onveranderd	Onveranderd	Stabiel	
Overig											
Aantal patiënten in 2019	Niet gerapporteerd	In-111: 8	I-123: 231 Sm-153: 2	I-123: 238	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	I-123: 63	Niet gerapporteerd	Ir-192: 200	Niet gerapporteerd	742
Verwachting voor de toekomst		Lichte krimp	Groei	Toename			Groei		Onveranderd		

Tabel B.2 Leveringsproblemen van radionucliden. De responderende ziekenhuizen zijn genummerd 1 tot en met 10, gelijk aan tabel 1.

	Leveringsproblemen in 2019	Zo ja, welke	Oorzaken	Risico's en kansen voor de toekomst
1	Ja	Viermaal werden Mo-99/Tc-99m generatoren geleverd met te lage activiteit; hierdoor moesten patiëntprogramma's worden aangepast	Tekort aan beschikbaarheid van Mo-99 in Petten	* Bij verminderde leveringscapaciteit bestaat de kans dat patiëntenonderzoek in gevaar komt * Gelet op de verwachting dat de behoefte aan radionucliden voor therapeutische doeleinden zal toenemen, biedt het kansen wanneer dergelijke radionucliden beschikbaar blijven
2	Ja	Niet gespecificeerd	Tweemaal scram (noodstop) in de reactor bij Lu-177	* Gezien de leeftijd van de HFR en ook andere medische reactoren (met afgelopen jaren al bijbehorende defecten), voorzie ik grote bedreigingen voor de leveringszekerheid, als geen actie wordt ondernomen * Een nieuwe reactor voor (o.a.) productie van medische isotopen, zou Nederland een leidinggevende rol geven in de productie van en onderzoek naar medische isotopen in de wereld
3	Ja	* Sr-89 sinds begin 2019 helemaal niet meer leverbaar * In maart, mei, juni en september geen of minder Tc-99m	Niet gerapporteerd	* Sluiting van de reactor in Petten zal grote nadelige consequenties hebben voor de beschikbaarheid van medische isotopen * Een nieuwe reactor in Petten biedt veel mogelijkheden voor onderzoek naar nieuwe behandelmogelijkheden, én stelt de beschikbaarheid van Mo-99 veilig
4	Ja	Niet gespecificeerd	Door onderhoud aan de reactor (meer frequent vanwege leeftijd van de HFR), voorzien of onvoorzien	* Zonder Petten of een vervangende reactor is de leveringszekerheid (en daarmee de diagnostiek en behandeling van duizenden (veelal) kankerpatiënten), direct in het geding * Kansen zijn de grote toename van het aantal op lutetium-177 gebaseerde behandelingen, en de bedrijvigheid die daarmee samenhangt!
5	Nee	Niet van toepassing	Niet van toepassing	* Wij voorzien een sterke toename van radionuclidentherapieën, wat vaak een laatste behandelmogelijkheid is voor patiënten * Leveringszekerheid van medische radionucliden is een vereiste voor de Nederlandse zorg

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag