



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

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

RIVM Briefrapport 2018-0075
Lars Roobol | Ischa 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.

Lars Roobol (auteur),
Ischa de Waard (auteur)

Contact:
Lars Roobol

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van Ministerie VWS

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

Publiekssamenvatting

Marktontwikkeling en leveringszekerheid voor medische isotopen

Radioactieve stoffen kunnen worden gebruikt voor het stellen van een diagnose. Daarnaast zijn er radioactieve stoffen die verschillende soorten kanker kunnen behandelen, zogenaamde therapeutische radio-isotopen. De meeste van deze zogeheten medische isotopen worden in Europa gemaakt in zes kernreactoren, waarvan er één in Nederland (Petten) staat. Op één reactor na zijn deze installaties op gevorderde leeftijd en zullen ze vroeg of laat moeten sluiten. Als één reactor uitvalt, kunnen al tekorten ontstaan. Bij een sluiting kunnen de bestaande reactoren de vraag waarschijnlijk niet opvangen, wat de leveringszekerheid voor de wereld (en dus ook voor Nederland) vrij onzeker maakt.

Het RIVM heeft onderzoek gedaan naar de leveringszekerheid van diagnostische en therapeutische isotopen voor Nederland. Deze is afhankelijk van verschillende factoren, waaronder de beschikbare reactorcapaciteit. De bestaande reactor in Duitsland, de jongste binnen Europa, is hoofdzakelijk bedoeld voor onderzoek, maar zou een klein deel van de vraag kunnen opvangen als een of meer reactoren sluiten. Daarnaast zijn initiatieven gaande om nieuwe centrales te bouwen. In Frankrijk bijvoorbeeld is een nieuwe centrale in aanbouw, maar deze zal niet voor 2022 gaan produceren. Ook is nog onzeker welke isotopen voor therapie zij zullen produceren en in welke hoeveelheden.

Een andere factor is de vraag naar medische isotopen. Ook hier is onderscheid te maken tussen diagnostische en therapeutische isotopen. De vraag naar diagnostische scans zal naar verwachting met 5 tot 8 procent per jaar groeien. Dat zal vooral in Azië zijn door de toenemende toegang tot de gezondheidszorg aldaar. De groei in omzet van de therapeutische isotopen zal vele malen hoger zijn. Goede analyses ontbreken om de precieze omvang te kunnen duiden. De levering van therapeutische isotopen is op lange termijn niet gegarandeerd omdat veel reactoren die ze nu produceren oud zijn. Het is raadzaam om een goede analyse te maken van de termijn waarop tekorten kunnen ontstaan.

Ten slotte is de soort isotoop van invloed. Op termijn zullen isotopen die voor diagnoses worden gebruikt misschien ook met deeltjesversnellers kunnen worden geproduceerd (molybdeen-99/technetium-99m). Het voordeel van deze productiewijze is dat er weinig radioactief afval bij ontstaat. Of de ziekenhuizen dit product willen kopen, hangt onder meer af van de prijs-kwaliteitverhouding en of het zeker is dat er voldoende van kan worden geleverd. Om molybdeen-99/technetium-99m zonder overheidssteun te kunnen produceren is de overgang naar een kostendekkende productie nodig.

Dit onderzoek is een aanvulling op een eerder onderzoek van het RIVM over de huidige situatie en toekomstverkenning van medische isotopen in Nederland (juli 2017).

Kernwoorden: isotopen, medische radio-isotopen, diagnostiek, therapie, reactor, deeltjesversneller, leveringszekerheid

Inhoudsopgave

Samenvatting—7

1 Voorwoord—9

2 Aanleiding—11

3 Onderzoeksvragen—12

4 Marktcondities—13

4.1 Molybdeen-99: wereldwijd aanbod en toekomstverkenning—13

4.2 Ontwikkelingen nucleaire geneeskunde—18

4.2.1 Ontwikkelingen nucleaire diagnostiek—18

4.2.2 Ontwikkelingen nucleaire therapie—19

4.3 Full Cost Recovery (FCR)—21

4.4 Geschetste scenario's vergeleken met beschikbare gegevens—22

4.4.1 Molybdeen-99 vraag en aanbod—23

4.4.2 Full Cost Recovery—23

4.4.3 Sterke toename therapeutische isotopen—24

5 Lighthouse in combinatie met FRM-II en RJH—25

5.1 Huidige productie(mogelijkheden) en doeleinden—25

5.1.1 Jules Horowitz reactor—25

5.1.2 FRM-II reactor—26

5.1.3 Molybdeenproductie en non-proliferatie—26

5.2 Aanvullingen of aanpassingen aan (benodigde) faciliteiten—27

5.2.1 Lighthouse en molybdeen-99—27

5.2.2 Levering van therapie isotopen door de RJH, FRM-II, of andere reactoren—28

5.2.3 Productie van isotopen op lange termijn—29

5.3 Voorzieningszekerheid bij samenwerkingsverband—30

5.3.1 Voorzieningszekerheid van molybdeen-99—31

5.3.2 Overzicht van bestralers van therapie isotopen—32

5.3.3 Voorzieningszekerheid van therapie-isotopen—33

6 Discussie en conclusie—35

7 Literatuur—36

Samenvatting

Medische radio-isotopen kunnen worden gebruikt voor zowel diagnostische onderzoek als voor therapie. Diagnostische onderzoeken gebeuren voor een groot deel met molybdeen-99/technetium-99m. Medische radio-isotopen worden op dit moment (veelal) geproduceerd in reactoren.

De vraag naar molybdeen-99/technetium-99m in de wereld zal op de lange termijn stijgen. Geschatte percentages variëren van 5% tot 8% jaarlijkse stijging van de vraag. Er zijn wereldwijd nieuwe initiatieven voor de productie van molybdeen-99/technetium-99m. De kanttekeningen die hierbij te maken zijn dat het door de producenten zelf aangegeven tijdspad voor het in productie gaan over het algemeen genomen te ambitieus is. Of de nieuwe spelers ook daadwerkelijk op de aangegeven tijdstippen de hoeveelheden kunnen produceren die zij opgeven, is onzeker.

De inzichten over het ontstaan van een eventuele overcapaciteit aan de wereldwijde productie van molybdeen-99/technetium-99m lopen uiteen. Het inschatten van de levensduur van de huidige (bijna allen oude) productiefaciliteiten en de slagingskansen van nieuwe initiatieven is moeilijk.

Veel reactoren worden financieel ondersteund door overheden. Dit heeft invloed op de kosten van de geproduceerde producten. Voor molybdeen-99 geldt dat dit vaak onder de daadwerkelijke kostprijs wordt verkocht. In 2012 is er een convenant opgesteld om te streven naar kostendekkende verkoop van molybdeen-99 aan de markt. Dit staat bekend als Full Cost Recovery.

Er vindt geleidelijk en vertraagd een verschuiving plaats naar Full Cost Recovery. De OECD-NEA heeft de bestralingsfaciliteiten en verwerkers verzocht in hun self-assesment hun vooruitgang richting FCR te schatten. Het blijft onzeker of alle faciliteiten zullen overgaan naar FCR en op welke termijn.

FCR is afhankelijk van vele factoren; o.a. de economie, het wereldwijde aanbod en de mate van overheidsfinanciering. Het belang van realistische prijzen voor molybdeen-99/technetium-99m en de distributieketen wordt door de bestaande wereldwijde producenten belangrijk gevonden. De mate waarin er overheidssteun is, er naast de productie van medische isotopen ook andere inkomsten zijn, bestaande of nieuwe initiatieven zijn allemaal van invloed op de invoering en snelheid van invoering van FCR.

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

De productie mogelijkheden voor lutetium-177 kunnen wellicht op termijn limiterend worden. Het produceren van lutetium-177 vraagt om specifieke hoge flux locaties binnen de reactoren. Deze plaatsen zijn op den duur waarschijnlijk niet voldoende om aan de vraag te voldoen. Ook hierbij speelt de onzekerheid over welke reactoren er op de langere termijn in bedrijf zullen zijn en die de mogelijkheid hebben deze hoge flux locaties te gebruiken voor de productie van lutetium-177.

Bijna alle reactoren in Europa die isotopen voor medische doeleinden kunnen maken zijn 45 jaar of ouder. Deze bieden dus 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 Franse reactor Réacteur Jules Horowitz (RJH).

De FRM-II is nog jong en geoptimaliseerd voor het doen van wetenschappelijk onderzoek. Men produceert routinematig lutetium-177 en holmium-166. De productiecapaciteit voor het maken van medische radio-isotopen blijft echter beperkt omdat het doen van wetenschappelijk onderzoek het hoofddoel is.

De Jules Horowitz is nog in aanbouw, de reactor en de reactorbrandstof zijn nog onder constructie wat aangeeft dat het project nog de nodige onzekerheden kent.

Reactoren produceren naast molybdeen-99 ook een lange reeks (meer dan 50) andere radio-isotopen, in kleinere hoeveelheden. Ze werken genezend, levensverlengend, of pijn bestrijdend. Veruit de meeste van deze isotopen kunnen op dit moment niet geproduceerd worden met versnellers. Er is nog geen goede studie voorhanden waarin de verwachte productiecapaciteit voor therapie isotopen geanalyseerd wordt, zoals dat voor molybdeen-99 wel het geval is. Deze studie dient ook de Hot Cell laboratoria te beschouwen waarin de geproduceerde isotopen verder in de door de ziekenhuizen benodigde chemische en/of fysische vorm gebracht worden.

De voorzieningszekerheid van medische radio-isotopen heeft recentelijk aandacht gekregen van de Europese Commissie, waarbinnen men wil komen tot een *(European) Strategic Agenda for Medical, Industrial and Research Applications of nuclear and radiation technology*.

De meeste reactoren en Hot Cell laboratoria die de therapeutische isotopen produceren en verwerken zijn oud. Zolang de huidige productiecapaciteit voor therapie isotopen niet vervangen is door voldoende nieuwe installaties blijft de voorzieningszekerheid op termijn niet gegarandeerd.

1 Voorwoord

Dit rapport is een aanvulling op RIVM-rapport 2017-0063 'Productie en gebruik van medische radio-isotopen in Nederland, Huidige situatie en toekomstverkenning'. Het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft o.a. naar aanleiding van dat rapport en een financiële analyse door een derde partij aanvullende vragen gesteld.

De onderzoeksvragen die in dit rapport worden beantwoord zijn beschreven in hoofdstuk 3. Voor basisbegrippen en een uitgebreid beeld van de nucleaire geneeskunde en de toekomst daarvan verwijzen we de lezer naar bovenstaand rapport (1). Voor een goede duiding van voorliggend rapport is kennisname van het eerdere rapport (1) aanbevolen.

2 Aanleiding

De hoogambtelijke werkgroep nucleair landschap (HAW) heeft opdracht gegeven om een onderzoek te doen naar de samenloop tussen de voorbereiding van de Pallas-reactor en het Lighthouse-project. Strategy& analyseerde hoe beide trajecten (incl. business cases) zich tot elkaar verhouden, of ze elkaar op onderdelen kunnen versterken en of bundeling van de initiatieven leidt tot meerwaarde (4). Het gaat hierbij zowel om de economische en financiële mogelijkheden als om de technische haalbaarheid.

In dit onderzoek heeft Strategy& een aantal marktcondities gebruikt voor wat betreft de toekomstige vraag naar de diverse medische isotopen.

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu gevraagd de bovengenoemde marktontwikkelingen te onderzoeken. Daarnaast is gevraagd de voorzieningszekerheid aan therapie radio-isotopen te onderzoeken voor de 'jonge' reactoren binnen Europa, namelijk de Duitse FRM-II reactor en de Franse Jules Horowitz

3 Onderzoeksvragen

- 1) Beoordeel de door Strategy& gehanteerde marktcondities ten aanzien van de toekomstige markt aan medische radio-isotopen op waarschijnlijkheid en kwantificeer waar mogelijk.
- 2) Welke samenwerking tussen Lighthouse en de FRM-II reactor of de Jules Horowitz reactor in de vorm van integratie van beide trajecten is er technologisch gezien mogelijk?
 - In hoeverre sluit een eventuele samenwerking aan bij de huidige doeleinden van beide reactoren? Denk hierbij aan onderzoeks- of productiedoeleinden en de voorziene schaal en soorten isotopen.
 - Wat vergt een eventuele samenwerking tussen Lighthouse en een van beide reactoren aan aanvullende benodigde faciliteiten of aanpassing in de bestaande technologieën?
 - Wat betekent een eventuele samenwerking voor de voorzieningszekerheid van medische isotopen? Hoe verhoudt zich dit tot een eventuele samenwerking tussen Pallas-Lighthouse?

4 Marktcondities

In dit hoofdstuk wordt onderzoeksvraag 1 beantwoord: Wat zijn de ontwikkelingen in marktcondities ten aanzien van medische radio-isotopen?

4.1 Molybdeen-99: wereldwijd aanbod en toekomstverkenning

In dit rapport wordt "markt" gemeten in euro's omzet voor (radio)farmaceutische bedrijven. Het is goed om in gedachten te houden dat producenten van de radioactieve grondstoffen (reactoren en versnellers) maar een relatief klein deel van deze totale omzet maken.

In het rapport Productie en gebruik van medische radio-isotopen in Nederland, Huidige situatie en toekomstverkenning (1) is gekeken naar de leveringszekerheid van Molybdeen-99.

Voor het beantwoorden van de huidige vraag zijn nieuw uitgebrachte rapporten en documenten beschikbaar. De OECD-NEA bracht twee rapporten uit gedurende 2017, beide in de serie *The supply of Medical Radioisotopes* (6, 7). Ook zijn er proceedings van het IAEA-symposium 'Opportunities and Approaches for Supplying Molybdeen-99 and Associated Medical Isotopes to Global Markets' (8). Daarnaast heeft MEDraysintell een rapport uitgebracht 'Nuclear Medicine World Market Report & Directory, edition 2017' (9).

Tabel 1 laat de huidige en toekomstige productie van molybdeen-99 zien. Als we de huidige capaciteit sommeren dan komt dat neer op ongeveer 16.000 6d Ci/week¹. De huidige actuele vraag ligt op 9.000 6d-Ci/week (7, 8). De nieuwe projecten verwachten samen ongeveer 40.000 6d Ci/week te gaan produceren. Dit is nog zonder de uitbreidingen die de huidige producenten hebben voorzien. Mochten alle nieuwe projecten doorgang vinden dan zou dit betekenen dat de productie van molybdeen-99 minimaal zal verdubbelen in de periode 2018-2025.

De kanttekeningen die hierbij te maken zijn, zijn dat het door de producenten zelf aangegeven tijdspad voor het in productie gaan over het algemeen genomen te ambitieus is (8). Verder zullen de nieuwe spelers de concurrentie moeten aangaan met al lang bestaande producenten (8). Of de nieuwe spelers ook daadwerkelijk op de aangegeven tijdstippen de hoeveelheden kunnen produceren die zijn opgesomd is onzeker.

De voorspelling over de levensduur van de huidige productiefaciliteiten en het schatten van de slagingskansen van nieuwe initiatieven is een lastige zaak.

¹ Deze eenheid geeft aan, simpel gesteld, hoeveel molybdeen-99 er 6 dagen na productie nog over zal zijn (want radioactiviteit wordt steeds minder met de tijd, het verval). Hoewel al tientallen jaren gebruikt in de industrie en ziekenhuizen is de eenheid niet passend binnen het S.I. stelsel van eenheden en ook niet eenduidig gedefinieerd, zoals in (10) wordt besproken.

Er zijn initiatieven in de Verenigde Staten (met name van de firma's Northstar en SHINE) die invloed hebben op de totale markt. In februari 2018 heeft de FDA (U.S. Food and Drug Administration) hun goedkeuring verleend aan het RadioGenix™ System van Northstar, een nieuw soort technetium-99 generator (8, 11). Met de goedkeuring van dit systeem kunnen nu klanten gaan worden voorzien van technetium-99 generatoren. Het generator-systeem is veel complexer en neemt veel meer ruimte in beslag dan de huidige generatoren, dus het is nog onduidelijk of ziekenhuizen hierop gaan overstappen (12, 13). Er wordt wel verwacht dat de Amerikaanse markt op termijn meer zelfvoorzienend zal zijn (13).

SHINE gebruikt verrijkt splijting van uranium-235 in een sub-kritische reactor om molybdeen-99 te maken, een nieuw concept. Het eindproduct is vergelijkbaar met de huidige eindproducten. Hun eigen voorspelling is dat ze in 2020 in staat zijn te molybdeen-99 te kunnen leveren. De verwachting is dat dit te optimistisch is (1). Er is nog geen definitieve faciliteit gebouwd, wel is er op dit moment een demonstratie unit in werking.

De verwachting is dat de globale vraag naar molybdeen-99 niet substantieel zal toenemen (1, 8). OECD-NEA (8) gaat uit van een jaarlijkse groei van 0,5% voor de bestaande markten (Europa, Japan, Noord Amerika, Oceanië en Zuid Korea) en 5% per jaar voor ontwikkelende gebieden (Zuid Amerika, Afrika en Azië).



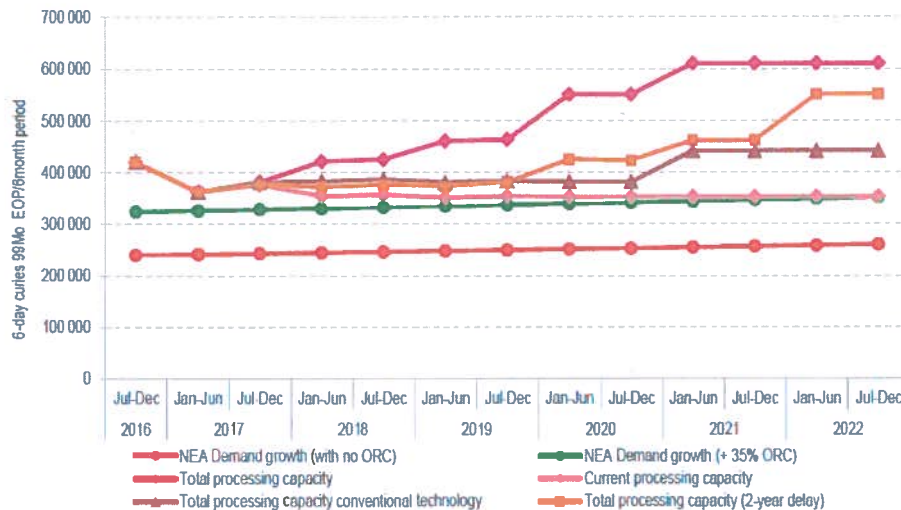
Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Company/Project	Method	Reactor	Production Capacity (6-day CI/week)	Anticipated Production Year	Plans for Expansion (Mo-99 expressed in 6-day CI/week)
Existing Global Producers					
ANSTO	Fission of U-235 (LEU)	OPAL	2,150	Producing currently	2,650 by Q4 2017 3,500 by Q1 2018
Curium	Fission of U-235 (HEU)	HFR, BR2, Maria	4,500	Producing currently; converting to LEU	5,000 in Q4 2017 ~4,500 in 2018
IRE	Fission of U-235 (HEU)	HFR, BR2, and LVR-15	3,600	Producing currently; converting to LEU	3,500 in 2018
NTP	Fission of U-235 (LEU)	SAFARI-1	3,500	Producing currently	N/A
Existing Smaller Producers					
RIAR	Fission of U-235 (HEU)	RBT-6 and RBT-10a	1,000	Producing currently	2,000 by 2019
Karpov Institute	Fission of U-235 (HEU)	WWR-c	350	Producing currently	700 by 2020
Argentina	Fission of U-235 (LEU)	RA-3	400	Producing currently	N/A
Tomsk Polytechnic University	Neutron capture	IRT-T 6	~10	Resuming production in 2018	N/A
Khlopin Radium Institute	Neutron capture	RBMK, Leningrad Nuclear Power Plant	~10	Producing currently	N/A
Egypt	Fission of U-235 (LEU)	ETRR-2	75	Producing currently	200-400 after 2020
New Projects					
United States					
NorthStar	Neutron capture	MURR	~3,000 six-day CI	2018	>3,000 six-day CI
NorthStar	Photon-induced transmutation of Mo-100	N/A	~3,000 six-day CI	2019	>3,000 six-day CI
SHINE	Fission of U-235 (accelerator-driven) (LEU)	N/A	~4,000	2020	-
NWMI	Fission of U-235 (LEU)	MURR, Oregon State University	3,500	Not provided	5,000
Coqui	Fission of U-235 (LEU)	To be built in Oak Ridge, Tennessee	2,500	2023	
Flibe Energy	Fission of U-233 generated from Th-232	To be built	>9,000	After 2022	

Russia									
Rosatom	Fission of U-235 in aqueous homogeneous reactor (LEU)	Sarov	250	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided
Rosatom	Neutron capture	SM-3	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided
Rosatom	Fission of U-235 (LEU)	RBMK	2,000	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided
Canada									
TRIUMF	Direct production of Tc-99m (cyclotron)	N/A	Equivalent of about 250	2018	2018	2018	2018	2018	2018
CIIC	Photon-induced transmutation of molybdenum-100 (LINAC)	N/A	1,200	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided
Argentina	Fission of U-235 (LEU)	RA-10	2,500	2021	2021	2021	2021	2021	2021
Brazil	Fission of U-235 (LEU)	RMB	1,000	2023	2023	2023	2023	2023	2023
China	Fission of U-235 (LEU)	CARR	1,000	After 2020	After 2020	After 2020	After 2020	After 2020	After 2020
	Fission of U-235 in aqueous homogeneous reactor (LEU)	MIPR	2,000	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided	Not provided
India	Fission of U-235 (LEU)	Apsara or Dhruva	300	2019	2019	2019	2019	2019	2019
Netherlands	Fission of U-235 (LEU)	PALLAS	≥6,200	2025	2025	2025	2025	2025	2025
South Korea	Fission of U-235 (LEU)	KJRR	500	2022	2022	2022	2022	2022	2022
									2,000 by 2025

NOTES: New projects aiming to produce Mo-99 that were not presented at the symposium are not summarized on this table.
For acronyms and abbreviations, see same-title section at the beginning of this proceedings.

Tabel 1: Huidige en toekomstige molybdeen-99 producenten gepresenteerd op een recent symposium (8).



Current demand (9000 6-day Mo-99/week EOP) and demand +35% ORC vs processing capacity- current, total, total conventional only and total two-year delay, 2017-2022: Scenario's A +B +C (2y delay)

Figuur 1: Vraag naar en productiecapaciteit van molybdeen-99 en mogelijke scenario's voor de toekomst (7, 8).

OECD-NEA heeft in 2017 in hun rapport (7) drie scenario's voor de vraag en productiecapaciteit uitgewerkt, de resultaten zijn getoond in Figuur 1. Het betreft de volgende scenario's:

- A: 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 meeste initiatieven ambitieus zijn. De +35% is de capaciteit waarvan wordt verwacht dat het te allen tijde aan de vraag kan voldoen ook bij tijdelijke uitval van een van faciliteiten.

4.2 Ontwikkelingen nucleaire geneeskunde

4.2.1 Ontwikkelingen nucleaire diagnostiek

Ongeveer 80% van alle diagnostische nucleair geneeskundige onderzoeken maakt gebruik van technetium-99m. Er wordt aangenomen dat dit blijft gelden voor de komende 20 jaar (9).

MEDraysintell (9) voorspelt dat de totale markt voor het overgrote deel zal worden bepaald door technetium-99m voor o.a. SPECT² en fluor-18 en gallium-68 voor PET³. Indium-111 zal van de markt verdwijnen, jodium-123 zal blijven voor specifieke toepassingen en koper-64 zal meer tijd nodig hebben om op de markt te komen. Alle andere nucliden in ontwikkeling (zoals actinium-225 en astatine-211) zullen de markt niet voor 2027 bereiken (9).

² Single Photon Emission Computer Tomography, zie (1).

³ Positron Emission Tomografie, zie (1).

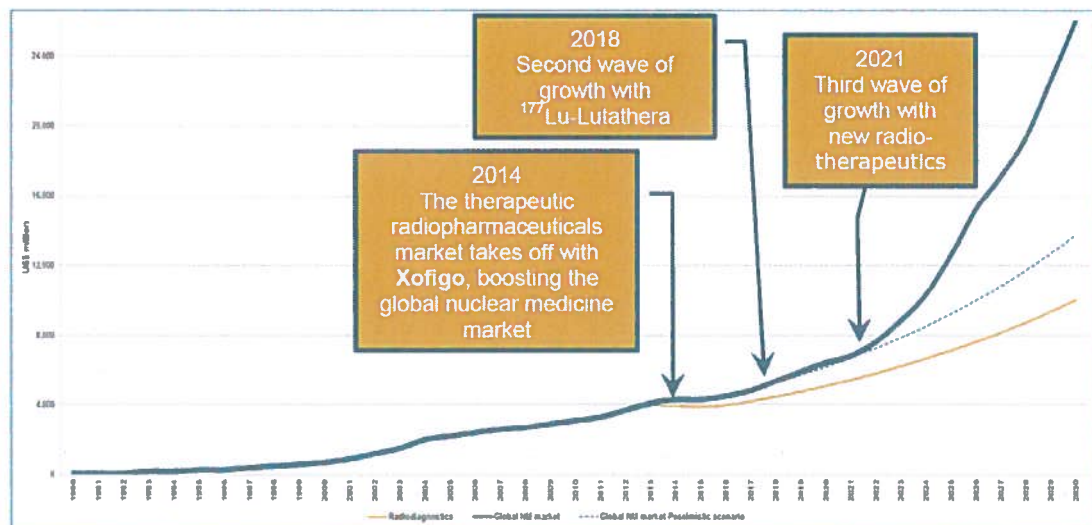
De totale markt aan isotopen is met 5% gestegen tussen 2015 en 2016. Dit is iets minder dan eerder voorspeld (14). Dit kwam voornamelijk door vertraging met het op de markt brengen van radium-223-Xofigo (Bayer) en lutetium-177-Lutathera (2018).

Een pessimistisch scenario zoals geschetst door MEDraysintell (9) in Figuur 2 gaat uit van een wereldwijde stijging van de totale markt van 8% per jaar. Meerdere factoren wijzen op een stijging van de toepassing van nucleaire geneeskunde:

- vergrijzing;
- toename van het aantal kankergevallen;
- breder gebruik van nucleaire geneeskunde (buiten oncologie en cardiologie)
- de introductie van nieuwe radio-isotopen.

De belangrijkste factor is de groei van de markt voor nieuwe therapeutische isotopen (9). Deze verwachte groei gaat in drie 'golven'. De eerste twee toenames hebben te maken met de introductie van respectievelijk radium-223-Xofigo en lutetium-177-Lutathera. De derde golf wordt verwacht in 2021 bij de introductie van nieuwe radio-isotopen.

In Nederland is er tot eind 2015 nog geen grote stijging van het aantal nucleair geneeskundige behandelingen waargenomen.



Figuur 2: Wereldwijde ontwikkeling nucleaire geneeskunde 1990-2030 (9).

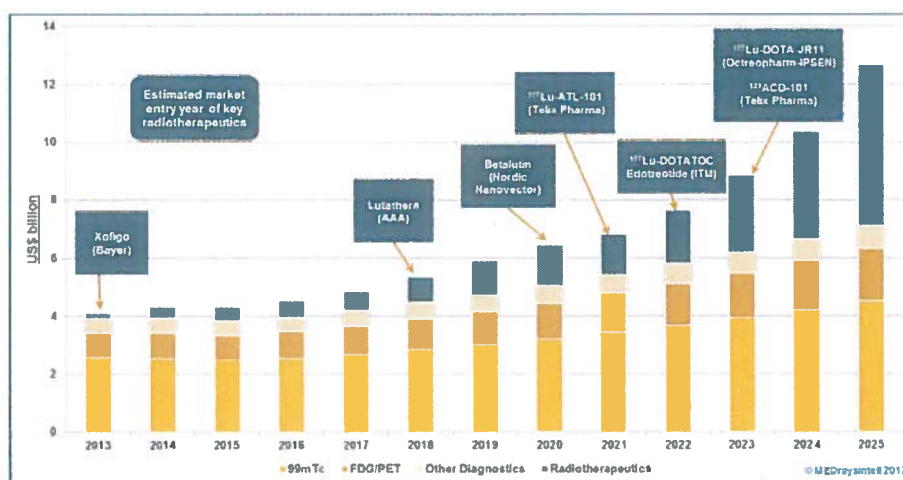
Omdat de kosten van de verschillende type onderzoeken en behandelingen sterk variëren is een groei in marktaandeel niet evenredig met een groei in het aantal patiënten, zie de volgende paragraaf.

4.2.2

Ontwikkelingen nucleaire therapie

Het wereldwijde marktaandeel nucleaire therapie ten opzichte van alle nucleaire verrichtingen is gestegen van 4% in 2013 tot 12% in 2016 (9). De voorspelling is dat in 2019 dit marktaandeel gestegen is tot 20% en tot 60% in 2030 (9). De succesvolle ontwikkelingen van radium-223-Xofigo draagt bij aan de interesse voor therapeutische radio-isotopen

van huidige en nieuwe spelers op de markt (9). De nieuwe behandelingen met lutetium-177 en alfa-emitters zullen een groot deel van de therapeutische markt gaan innemen. De wereldwijde groei van de hele markt voor nucleaire geneeskunde, uitgesplitst naar de verschillende toepassingen van isotopen, is weergegeven in Figuur 3.



Figuur 3: Wereldwijde nucleaire geneeskundige markt 2013-2025 voor verschillende isotopen (9)

Twee producten die op de middellange termijn een stijging van meer dan 10% laten zien zijn radium-223-Xofigo en andere therapeutische radio-isotopen die niet verder gespecificeerd zijn (9).

Het aantal onderzoeken is niet evenredig met het marktaandeel. De prijzen per onderzoek of therapie die de zorgverzekeraars betalen vertonen grote verschillen, zie Tabel 2 voor een aantal voorbeelden. Het wereldwijde aantal nucleaire onderzoeken met technetium-99m wordt geschat op 40 miljoen (9, 12, 15).

Hoewel illustratief voor de ontwikkeling van de markt als geheel, hoeven deze getallen geen onderbouwing te geven voor een business case van een isotopenproducent. Die ontvangt namelijk maar een vrij gering deel van deze omzet. Voor molybdeen-99 is de prijs die de producent ontvangt af te leiden uit open bronnen. Voor therapie isotopen is dit niet het geval.

Onderzoek	Kostprijs totale onderzoek (EUR)
Cardiovasculair PET, fluor-18-FDG	800-3000
Botsintigrafie, technetium-99m	350-500
Pijnbestrijding, radium-223-Xofigo	30000-65000
Neuro-endocriene tumoren, lutetium-177-Dotatate	~62000

Tabel 2: Onderzoek en bijbehorende prijs die door de zorgverzekeraar wordt betaald (9, 16).

Het schatten van het aantal therapie patiënten op de middellange termijn is lastig. Veel radio-isotopen zijn nog in ontwikkeling in verschillende fases.

Zoals blijkt uit Figuur 2 is lutetium-177 op dit moment in opkomst. De Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) schat dat binnen enkele jaren rond de 2500 patiënten lutetium-177-PSMA zullen gaan krijgen per jaar, 4 toedieningen à € 3500-4500 (16). Dat is de geschatte orde alleen voor prostaatkanker. De genoemde prijs is degene die in het ziekenhuis in rekening gebracht wordt en gebaseerd op de productie van lutetium-177 voor onderzoek. Na registratie en commercialisering van de productie verwacht de NVNG dat deze prijs tot € 20.000 per toediening zal stijgen (16). Het is niet bekend of en in welke mate de producenten van isotopen zullen delen in deze stijging.

De productie mogelijkheden voor lutetium-177 kunnen op termijn van enkele jaren limiterend worden. Het produceren van lutetium-177 vraagt om specifieke hoge flux locaties binnen de reactoren. Deze plaatsen zijn op den duur waarschijnlijk niet voldoende om aan de vraag te voorzien. Dit blijkt uit een inventarisatie op basis van schattingen van de huidige en toekomstige capaciteit (12).

In Tabel 3 van het vorige RIVM-rapport (1) wordt een schatting gegeven van de jaarlijkse aantallen (en de trends in die aantallen) patiënten die in een reactor geproduceerde medische radio-isotopen krijgen toegediend.

De lijst is geordend per isotoop, het merendeel wordt in ziekenhuizen op de afdeling nucleaire geneeskunde gebruikt, maar ook de afdeling radiotherapie kent belangrijke toepassingen van isotopen.

Want naast de radio-isotopen voor nucleair-geneeskundige therapie produceren reactoren ook isotopen voor brachytherapie. Onder andere iridium-192 wordt nu in de brachytherapie veelvuldig gebruikt. In (1) is aangegeven dat het produceren van dit isotoop voorlopig nog alleen haalbaar is met een reactor.

4.3 Full Cost Recovery (FCR)

De prijs die de reactoren ontvangen voor hun producten (de medische radio-isotopen) ligt ver onder de kostprijs. Vaak is de ontwikkeling en bouw van een reactor voor een groot deel gesubsidieerd door de overheid en hoeft de isotopenproducent die kosten niet door te berekenen in de prijs. Dat kan men zien als oneerlijke concurrentie met een commerciële partij die de bouw van die installatie zelf moet bekostigen en doorberekenen in de prijs. Er is daarom in internationaal verband afgesproken dat men gaat toewerken naar een eerlijke prijs voor isotopen, waarin alle kosten zijn meegerekend. Dat wordt Full Cost Recovery (FCR) genoemd.

Voor een SPECT scan in het ziekenhuis wordt iets in de orde van 200-700 euro gerekend (9, 17, vergelijk Tabel 2). De (gesubsidieerde) prijs van de radio-isotopen die voor een scan nodig zijn liggen in de orde van 10-20 euro, en de (ongesubsidieerde prijs) in de orde van 20-30 euro (12, 15).

Het evalueren van de voortgang naar FCR is ingewikkeld (8) omdat er groot verschil is in de wijze waarop het eigenaarschap van reactoren is ingericht. Er vindt geleidelijk en vertraagd een verschuiving plaats naar FCR. De OECD-NEA heeft de bestralingsfaciliteiten en verwerkers verzocht in hun self-assesment hun vooruitgang richting FCR te schatten. De resultaten zijn opgenomen in Tabellen 3 en 4.

Progress indicator	Number of irradiators, 2016 (2014/2012)	Normal available capacity in 6-day ^{99}Mo /week EOP, 2016 (2014/2012)	Share of total normal available capacity in %, 2016 (2014/2012) ¹
Fully implemented	2 (2/2)	5 150 (4 000/4 000)	19% (14%/15%)
Significant progress made	4 (3/3)	19 700 (14 880/13 680)	74% (53%/50%)
Some progress made	3 (2/0)	1 750 (7 480/0)	7 % (26%/0%)
Not started	0 (2/4)	0 (1 900/9 800)	0% (7%/36%)
Total	9 (9/9)	26 600 (28 260/27 480)	
<i>Stopped Operation</i>	<i>2</i>	<i>7 080</i>	

1. Total normal available capacity is the sum of all normal available capacities of producing irradiators. Shares may not add to 100% due to rounding.

Tabel 3: FCR bestralers.

Progress indicator	Number of processors, 2016 (2014/2012)	Normal available capacity in 6-day ^{99}Mo /week EOP, 2016 (2014/2012)	Share of total normal available capacity in %, 2016 (2014/2012) ¹
Fully implemented	2 (3/3)	5 150 (8 680/11 200)	33% (52%/62%)
Significant progress made	1 (1/1)	3 500 (3 500/2 500)	23% (21%/14%)
Some progress made	3 (0/0)	1 750 (0/0)	11% (0%/0%)
Not started	0 (1/1)	0 (900/900)	0% (5%/5%)
No response	1(1/1)	5 000 (3 500/3 500)	32% (21%/19%)
Total	7 (6/6)	15 400 (16 580/18 100)	
<i>Stopped Operation</i>	<i>4</i>	<i>4 680</i>	

1. Shares may not add to 100% due to rounding

Tabel 4: FCR verwerkers.

FCR is afhankelijk van vele factoren, o.a. de economie, het wereldwijde aanbod en de mate van overheidsfinanciering. Het bereiken van realistische prijzen voor molybdeen-99/technetium-99m wordt door de bestaande wereldwijde producenten belangrijk gevonden. De mate waarin er overheidssteun is, of er naast de productie van medische isotopen ook andere inkomsten zijn, of dat het bestaande of nieuwe initiatieven betreft zijn allemaal van invloed op de invoering en snelheid van invoering van FCR.

4.4 Geschetste scenario's vergeleken met beschikbare gegevens

De drie door Strategy& geschetste scenario's zijn (4):

- Basis casus; Mogelijke tekort aan molybdeen-99 op lange termijn, gedeeltelijke full cost recovery, belovende markt voor therapeutische isotopen.

- Full Cost Recovery molybdeen-99; stijgende lijn richting full cost recovery zet door, prijsstijgingen zetten door.
- Therapeutische toename; sterke toename in vraag naar therapeutische isotopen.

4.4.1 Molybdeen-99 vraag en aanbod

De vraag naar molybdeen-99/technetium-99m zal op de lange termijn stijgen. Geschatte percentages variëren van 5% (6) tot 8% (9) per jaar, zie o.a. Figuur 2 De wereldwijde groei wordt voornamelijk bepaald door ontwikkelende markten in Zuid Amerika, Afrika en Azië. De bestaande markten zullen zeer gering stijgen (8).

Door een reeks OECD-NEA rapporten te bekijken (6, 7, 18, 19, 20, 21) blijkt dat de verwachte groei niet blijkt uit de door hun leden gerapporteerde leveringen, die over de jaren naar beneden zijn bijgesteld: 9.000 6d Ci/week. Dat is deels te verklaren uit zuiniger gebruik van de stoffen, deels door tekorten op de markt (er kon niet meer geleverd worden in bepaalde perioden) en deels door een meer nauwkeurig inzicht in de getallen, door de jaren heen. In (8) en (22) laat men zien dat het gebruik van technetium-99m in de Verenigde Staten sterk is gedaald, maar ook dat het gebruik in China met ongeveer 5% per jaar toeneemt.

Er zijn wereldwijd nieuwe initiatieven voor de productie van molybdeen-99/technetium-99m. De gegevens in Tabel 1 laten zien dat een deel van de huidige producenten streven naar uitbreiding van de capaciteit. Daarnaast zijn er in ontwikkeling zijnde nieuwe initiatieven die bij elkaar genomen een minimaal tweemaal zo grote capaciteit vertegenwoordigen als de huidige totale productiecapaciteit. Niet alle initiatieven zullen doorgang vinden en ook leert de ervaring dat de door de producenten gehanteerde tijdstippen van operationeel zijn ambitieus zijn. MEDraysintell (9) hanteert een slagingspercentage van 50% voor nieuwe initiatieven. Een eenduidige voorspelling welke initiatieven doorgang zullen vinden is niet te maken. Daarbij is er ook onzekerheid over de huidige (oude) productiefaciliteiten waarvan moeilijk te voorspellen is hoelang ze nog in bedrijf zullen blijven.

4.4.2 Full Cost Recovery

Eind 2014 hebben de regeringen van 11 landen, waaronder Nederland, in een *Joint Declaration* verklaard de principes van de OECD-NEA over FCR te onderschrijven en te streven naar het verder implementeren ervan⁴. Het verloop van het traject is onvoorspelbaar en wordt gemonitord door de *High Level Group on Medical Radioisotopes* van de OECD/NEA. Niet alleen de bestralers maar ook de achterliggende keten zijn betrokken bij de transitie naar FCR. De komst van nieuwe initiatieven maakt het voorspellen van de trend richting FCR nog moeilijker.

De kosten voor een nucleair geneeskundig onderzoek zullen gering stijgen als we alleen kijken naar de doorvoering van FCR. De kosten per onderzoek zullen bij alleen de verrekening van FCR geen belemmering

⁴ Zie <http://www.oecd-nea.org/med-radio/jointdeclaration.html>.

zijn voor het wel of niet uitvoeren van een onderzoek (zie paragraaf 4.3). Commercie speelt wel een rol en er zijn zorgen bij geneeskundigen en apothekers dat de prijzen zullen stijgen tot voorbij de FCR prijs (16).

4.4.3 *Sterke toename therapeutische isotopen*

MEDraysintell (9) voorspelt een toename van het gebruik van therapeutische isotopen, zie Figuur 2. Daarin zijn een voorspelling en een pessimistisch scenario weergegeven. In het geval van het pessimistische scenario is de toename van de wereldmarkt voor therapie isotopen ongeveer 3.000 miljoen US dollar in 2030 ten opzichte van 2018. In geval van het positieve scenario is dat 16.000 miljoen US Dollar. Verder stelt MEDraysintell (9) dat de twee aspecten die meer dan 10% zullen stijgen in marktaandeel Radium-223 en andere niet gespecificeerde therapeutische radio-isotopen zijn. Ten overvloede vermelden wij dat dit de toegenomen omzet van de farmaceutische industrie betreft, niet de omzet van de gezamenlijke isotopen producenten, die toename zal veel kleiner zijn.

5 Lighthouse in combinatie met FRM-II en RJH

In dit hoofdstuk wordt onderzoeksvraag 2 beantwoord: Wat is de leveringszekerheid van therapeutische radio-isotopen van verschillende (samenwerkings) scenario's, met specifieke aandacht voor de 'jonge' reactoren binnen Europa?

5.1 Huidige productie(mogelijkheden) en doeleinden

Om de vraag te kunnen beantwoorden welke samenwerking er tussen Lighthouse en de FRM-II reactor of de Jules Horowitz reactor technologisch gezien mogelijk is, is het nuttig om eerst de kenmerken van beide reactoren te bekijken, het doel waarvoor zij ontworpen zijn en de schaal waarop zij radio-isotopen zouden kunnen leveren.

Omdat Lighthouse alleen molybdeen-99/technetium-99m zal leveren, moet er worden nagedacht hoe men daarnaast kan voorzien in de continue levering van therapeutische isotopen, in het geval dat de HFR zou sluiten en Pallas niet gebouwd zou worden. In dat geval zou Nederland voor therapie isotopen van het buitenland afhankelijk raken.

Bijna alle reactoren in Europa die isotopen voor medische doeleinden kunnen maken zijn 45 jaar of ouder. Deze bieden dus geen zekere aanvoer van isotopen in de komende tien jaar, vanwege hun hoge leeftijd. De FRM-II is nog jong en de Jules Horowitz is nog in aanbouw, en bieden dus mogelijk perspectief voor de toekomst.

5.1.1 *Jules Horowitz reactor*

De Jules Horowitz reactor (RJH, Réacteur Jules Horowitz) kan 20 simultane experimenten herbergen. Hij is ontworpen voor het testen van bouwmaterialen en kernbrandstof voor de kernenergiecentrales van nu en de toekomst. Een derde ontwerpdoel was in 2007 het produceren van medische radio-isotopen voor de Europese markt, in samenspel met de NRG productiefaciliteiten in Petten (23, 24). Die samenwerking met Petten is niet tot stand gekomen.

De reactor is een Frans initiatief, met sponsoring vanuit België, Finland, Indië, Israël, Spanje, Tsjechië, het Verenigd Koninkrijk en Zweden. De reactor is in aanbouw in Cadarache in het zuiden van Frankrijk. De ontwerp- en bouwkosten worden voor 70% door de overheid gedragen (50% CEA en 20% EU) en voor 30% door het bedrijfsleven (20% EDF en 10% Areva) (23, 24).

De RJH is ontworpen op 260 vol-vermogen dagen per jaar. De bouw is gestart in 2007 en de eerste uranijsplijting in de reactor was voorzien in 2014 (24). De huidige projectie voor de eerste uranijsplijting in de reactor is nu in 2021, en de eerste levering van isotopen in 2022 verwacht. (25) Het is nog niet bekend met welke leverancier van farmaceutische radio-isotopen de RJH zal gaan samenwerken.

De reactor en de reactorbrandstof zijn nog onder constructie, wat aangeeft dat het project nog de nodige onzekerheden kent. In openbare bronnen (25) zijn er indicaties te vinden van de verwachte productie van molybdeen-99 door de RJH (4.800 6d Ci/week). Indicaties van de soorten en hoeveelheden andere (therapeutische) isotopen die men verwacht te gaan maken zijn nog niet beschikbaar.

RJH wordt een grote onderzoeksreactor met een (thermisch) vermogen van ongeveer 100 megawatt (100 MW_{th}). Ter vergelijking: de Hoge Flux Reactor in Petten heeft een vermogen van 45 MW_{th} en de Hoger Onderwijs Reactor in Delft een vermogen van 2 MW_{th}.

5.1.2 *FRM-II reactor*

In 1957 werd in Garching bei München de eerste Duitse onderzoeksreactor in gebruik genomen. Deze *Forschungsreaktor München* (FRM) was eigendom van de Technische Universität München en heeft tot 2000 dienst gedaan.

In 1996 is op hetzelfde terrein met de bouw van een nieuwe reactor begonnen. Deze bereikte in 2004 de eerste kernsplijting en draait sinds 2005 volle productie. De nieuwe reactor heet FRM-II en heeft een vermogen van 20 MW_{th}. Dat is een stuk kleiner dan de HFR in Petten (45 MW_{th}) en de RJH in Cadarache (100 MW_{th}).

De reactor kan jaarlijks 4 cycli van 60 dagen draaien, dus kan 240 dagen per jaar operationeel zijn op vol vermogen. Men draait op dit moment 3 cycli per jaar (12, 26).

De reactor is geoptimaliseerd voor het doen van wetenschappelijke experimenten met behulp van neutronen. Ook beschikt de reactor over een faciliteit waarmee tumoren met neutronen bestraald kunnen worden. Daarnaast heeft de FRM-II ook bestralingsposities voor medische radio-isotopen, er wordt routinematig lutetium-177 gemaakt (27). De productiecapaciteit voor het maken van medische radio-isotopen blijft echter beperkt omdat het doen van wetenschappelijk onderzoek het hoofddoel is van de FRM-II (26).

5.1.3 *Molybdeenproductie en non-proliferatie*

Een van de zorgen die mensen hebben rondom kernreactoren die met hoogverrijkt uranium werken, is dat terroristen het materiaal kunnen gebruiken om er een kernbom van te maken. Om die reden zijn veel reactoren die isotopen maken overgegaan op brandstof met laagverrijkt uranium. Ook de uranium plaatjes (targets) die voor de molybdeen-99 productie gebruikt worden waren eerst van hoogverrijkt uranium, en nu stappen steeds meer producenten over op laagverrijkt.

De Verenigde Staten hebben vooral onder het presidentschap van Obama druk op de internationale gemeenschap uitgeoefend om de overstap naar laagverrijkt uranium te maken. In 2016 werd ongeveer 25% van het molybdeen-99 dat in de wereld werd verkocht geproduceerd op basis van laagverrijkt uranium, zowel de reactorbrandstof als de targets (22). Met ingang van 2018 heeft de HFR

in Petten zich ook bij deze producenten aangesloten en zal het percentage tot rond 50 stijgen (28).

Voor de RJH is laagverrijkt uranium voorzien als brandstof, maar die moet om de specificaties te halen van een relatief hoge dichtheid zijn (8 g/cm^3), wat de ontwikkeling van een nieuw type brandstof, UMo/Al (een uranium-molybdeen-aluminium legering) vergt. Omdat onzeker is of die brandstof op tijd uitontwikkeld en leverbaar is, is voorzien dat de reactor de eerste tijd op hoogverrijkt uranium in de vorm van U_3Si_2 (uraniumsilicide) zal werken (29).

De FRM-II wordt bedreven met hoogverrijkt uranium in de vorm van U_3Si_2 (uraniumsilicide). Het is niet bekend of de FRM op het gebruik van laagverrijkt uranium gaat overstappen.

5.2 Aanvullingen of aanpassingen aan (benodigde) faciliteiten

In (1) is veel aandacht besteed aan het uitleggen van de leveringsketen van medische radio-isotopen. De productie (in bulk) gebeurt in een reactor of een versneller. Daarna wordt het product gezuiverd, bewerkt, of in kleinere porties verdeeld in een (of meer) hot cell faciliteit(en). En de keten eindigt met het leveren van de isotopen bij de radioactieve stoffen apotheek van een ziekenhuis, in een geschikte verpakking.

5.2.1 *Lighthouse en molybdeen-99*

Op dit moment wordt er gewerkt aan het ontwerp van Lighthouse. Als daaruit blijkt dat het concept technisch haalbaar is, zal de eerste unit waarmee molybdeen-99 geproduceerd kan worden worden gebouwd. Met een aantal van deze units zou men een significant deel van de wereldbehoefte aan het meest gebruikte medische isotoop ter wereld kunnen produceren. Alleen al in Nederland wordt molybdeen-99 400.000 keer per jaar gebruikt voor medische onderzoeken (SPECT scans). In het huidige distributieproces wordt molybdaat, MoO_4^{2-} , gebonden aan aluminiumoxide, Al_2O_3 . Door radioactief verval ontstaat uit het molybdeen-99 een nieuw radio-isotoop, technetium-99m. De chemische vorm heet dan pertechnaat, TcO_4^- , en dat is veel minder sterk gebonden aan het aluminiumoxide, het kan er in het ziekenhuis met een standaard zoutoplossing worden afgespoeld.

Om van het volgens het Lighthouse principe geproduceerde molybdeen-99 een succes te maken zal Lighthouse goed moeten aansluiten op wat de ziekenhuizen al decennialang gewend zijn. En dat houdt in:

- Het in bulk gemaakte molybdeen-99 omzetten in molybdaat.
- Het molybdaat binden aan aluminiumoxide, op dezelfde manier als nu ook gedaan wordt in de technetium-generatoren die in de ziekenhuizen in gebruik zijn, zie (1).

De radiochemische faciliteit die vanuit het bestraalde materiaal het molybdaat maakt, wordt door Lighthouse zelf ontwikkeld. Het bulk product dat zo is ontstaan lijkt dan sterk op het bulk product dat uit reactoren afkomstig is. Daarom kan Lighthouse daarna dat bulk product aan iedere producent van technetium generatoren leveren voor het verdelen in porties en het beladen van het aluminium oxide met zoveel activiteit als het individuele ziekenhuis heeft besteld.

5.2.2 *Levering van therapie isotopen door de RJH, FRM-II, of andere reactoren* De vorige paragraaf richtte zich op de productie van molybdeen-99, het meest gevraagde radio-isotoop voor medische diagnose.

Reactoren produceren echter ook een lange reeks (meer dan 50) andere radio-isotopen, in kleinere hoeveelheden. Deze isotopen zijn daarom niet minder belangrijk, omdat zij gebruikt worden in de kankertherapie, zowel als nucleaire therapie als via brachytherapie. Ze werken genezend, levensverlengend, of pijn bestrijdend. Veruit de meeste van deze isotopen kunnen op dit moment niet geproduceerd worden met versnellers.

De kleinere vraag naar de therapie isotopen maakt ze commercieel niet minder interessant. Molybdeen-99 is namelijk zeer goedkoop in vergelijking met de moderne therapie-isotopen. Ter vergelijking: een scan met technetium-99m kost de ziektekosten verzekeraar ongeveer 500-700 euro, terwijl een behandeling met lutetium-177-octreotaat op dit moment 3500 euro kost.

Op dit moment is het niet de ambitie van Lighthouse om ook leverancier van therapie isotopen te worden, men richt zich primair op de productie van molybdeen. Hun samenwerking met IRE (Institut des RadioÉléments), de isotopenleverancier uit Fleurus, België, biedt natuurlijk wel kansen om de klanten van Lighthouse molybdeen óók in hun behoefte aan andere isotopen te voorzien (13). IRE is voor haar isotopen voor een belangrijk deel afhankelijk van de BR2 reactor in Mol (België). Deze reactor is al bijna 60 jaar oud en zal dus ook niet de voorzieningszekerheid in de komende decennia kunnen garanderen.

Duidelijk is dat de reactoren die nu een groot deel van de productie verzorgen oud zijn en dat het onzeker is of zij ook na 2025 zullen blijven produceren.

De FRM-II draagt nu al naar kunnen bij aan de isotopen productie en zal deze productie niet significant kunnen verhogen, binnen de kaders ingegeven door het ontwerp en het beleid van het instituut (26). De Jules Horowitz reactor is in aanbouw, maar er zijn geen gegevens over de voorziene capaciteit voor productie van therapie isotopen voorhanden. Zeker is dat het een grote reactor wordt, maar ook dat het doen van wetenschappelijk onderzoek en materiaaltesten het primaire doel is. In de komende jaren zal duidelijker worden hoe de verhouding onderzoek / isotopen productie zal liggen. Dan wordt ook duidelijker wanneer de eerste isotopen geleverd kunnen worden. De geprojecteerde datum is op dit moment 2022.

De RJH is op dit moment het meest vergevorderde reactorproject in Europa. Bestuderen van de opeenvolgende OECD/NEA rapporten (1, 6, 7, 18, 19, 20, 21) leert dat deadlines van dit soort projecten doorschuiven naarmate de tijd vordert. In de 11 jaar die de bouw van de RJH nu duurt, is de opleverdatum 7 jaar verlaat. Het is eerder regel dan uitzondering dat er 10 jaar zit tussen de initieel afgegeven datum van eerste productie en het daadwerkelijke tijdstip.

Wat de andere initiatieven wereldwijd betreft is er nog veel onbekend omdat er nog geen goede studies voorhanden zijn waarin de verwachte

productiecapaciteit voor therapie isotopen geanalyseerd wordt, zoals dat voor molybdeen-99 wel het geval is.

Naast reactoren die therapie isotopen produceren zijn er natuurlijk ook Hot Cell laboratoria nodig die het bestraalde product in de door de ziekenhuizen benodigde chemische en/of fysische vorm brengen. Welke vorm dat precies is en wat daarvoor gedaan moet worden hangt af van het specifieke isotoop en/of de toepassing van dat isotoop in het ziekenhuis.

Op dit moment staan er twee van deze voor de productie van medische isotopen gespecialiseerde hot cell laboratoria in Europa: in Petten, Nederland (NRG) en in Fleurus, België (IRE). De Nederlandse installatie is ruim 50 jaar oud, de Belgische ruim 40 jaar.

Hoewel er geen fysische (verouderings)processen zijn die nieuwbouw noodzakelijk maken moet men dat na 60 jaar wel gaan overwegen. , bijvoorbeeld vanwege kostenefficiëntie en het optimaliseren van productieprocessen die 60 jaar geleden nog niet waren voorzien en in oude infrastructuur moeten worden ingebouwd. Nieuwbouw van dit soort complexe laboratoria kost in de orde van 100 miljoen euro.

De handelingen die voor brachytherapie (iridium-192 en jodium-125) in een hot cell laboratorium uitgevoerd moeten worden zijn zijn relatief eenvoudig. Er worden verschillende soorten en maten objecten in een capsule gestopt, die in een reactor worden bestraald (radioactief gemaakt). In het laboratorium wordt de capsule met het hoogradioactieve materiaal geopend en wordt de inhoud gesorteerd naar soort en maat. Ook wordt er een kwaliteitscontrole uitgevoerd op het materiaal voordat het in kleinere porties verpakt wordt. Deze porties gaan naar meer gespecialiseerde hot cells (in hetzelfde gebouw, of ergens geheel anders) die bv. de stukjes iridium inkapselen en aan een metalen draad bevestigen, zodat deze in een brachytherapie apparaat gebruikt kunnen worden.

De handelingen die voor lutetium-177-octreotaat benodigd zijn veel complexer en vergen naast fysische bewerkingen ook een aantal (bio)chemische processtappen, zoals dat bij molybdeen-99 ook het geval is. Als men hiervan een schema zou maken, zou dat er net zo complex uitzien als de leveringsketen van molybdeen-99, zie figuren 5 en 6 (pagina 52 en 54) in het RIVM rapport van 2017 (1).

5.2.3 *Productie van isotopen op lange termijn*

Men leest wel eens dat deze therapie isotopen ook met versneller technologie gemaakt kunnen worden. Of dat men geen nieuwe productie reactoren meer hoeft te bouwen, als men eenmaal molybdeen-99 kan produceren met versnellers. De bestaande vloot reactoren zou dan therapie isotopen kunnen maken, tot aan het moment dat versnellers dat ook kunnen (5, 31).

Voor een aantal nu gebruikte therapie isotopen is het in theorie (kernfysisch gezien) mogelijk om ze met versneller technologie te produceren, zie bijvoorbeeld de figuur op blz. 17 van (32).

En in theorie is het mogelijk dat er alternatieve isotopen gevonden kunnen worden, die met een versneller gemaakt kunnen worden en bestaande reactor isotopen kunnen vervangen.

Tussen het formuleren van een goed ideeën het commercieel levensvatbaar produceren van medicijnen zit een lange weg van studie, onderzoek en ontwikkeling. Het is op dit moment onbekend of alle therapie isotopen die nu in gebruik zijn (of geschikte vervangers daarvan) met versnellers gemaakt kunnen worden, binnen redelijke kosten en de voor de therapie benodigde specificaties.

Iridium-192 lijkt qua specificaties (een zeer hoge radioactiviteit per gram materiaal) het moeilijkste met een versneller te maken materiaal te zijn. Ook zijn er nu geen vervangende isotopen bekend die net zo weinig bijwerkingen geven (33).

Als een land zich tot doel zou stellen om op den duur alleen maar versneller geproduceerde medische radio-isotopen te gaan gebruiken zou dat een ambitieus onderzoeksprogramma vergen waarbij fysici, chemici en medici samenwerken aan het ontwikkelen van de medische isotopen voor de toekomst. De veelbelovende ideeën zouden dan door ontwikkelaars en producenten moeten worden opgepakt om vervolgens tot commerciële productie te komen. Het zou dan zeker 15-20 jaar duren voordat de eerste versneller geproduceerde alternatieven op de markt zouden komen. En zoals gezegd is het niet gegarandeerd dat voor alle nu gebruikte stoffen een alternatief, of een alternatieve productieroute, gevonden kan worden.

Het ontwikkelen van nieuwe therapieën (met nieuwe isotopen) vergt ook veel inspanning, omdat de nieuwe isotopen vaak niet commercieel te verkrijgen zijn. Vaak wordt een nieuwe therapie of een nieuw isotoop op niet- of semi-commerciële wijze ontwikkeld doordat medici en onderzoekers bij een reactor elkaar weten te vinden, zoals bij lutetium-177 en holmium-166 het geval was. Als er een markt voor lijkt te bestaan en de klinische testen onderweg zijn, vindt men dan vaak partijen die bereid zijn om e.e.a. commercieel te ontwikkelen en leveren. Voor radium-223 was dat de firma Bayer en voor lood-212 was dat AREVA Med (9).

Toch blijft het ontwikkelen van nieuwe producten, mede door het ontbreken van een commercieel verdienmodel een kwestie van pionieren. MEDraysintell noemt het ontbreken van een gegarandeerde en regelmatige aanvoer van nieuwe nucliden als astatine-211 of actinium-225 de voornaamste oorzaak voor het zo traag op gang komen van de ontwikkeling van therapeutische alfastralers, de nieuwe belofte van de nucleaire geneeskunde (9).

Met het opstarten van SAMIRA (zie paragraaf 5.3.1) lijkt er nu ook op hoog niveau in de Europese Commissie aandacht voor dit probleem te komen (30).

5.3 Voorzieningszekerheid bij samenwerkingsverband

Het is niet eenvoudig om een antwoord te geven op de vraag wat een eventuele samenwerking tussen Lighthouse en IRE/nieuwe reactoren betekent voor de voorzieningszekerheid van medische isotopen, of hoe

dat zich verhoudt tot een eventuele samenwerking tussen Pallas en Lighthouse. Dit komt omdat er nog veel onzekerheden zijn, zowel in de ontwikkeling van de markt voor isotopen als in de ontwikkeling van het aanbod daarvan. Deze onzekerheden zullen in het onderstaande aan bod komen.

De voorzieningszekerheid van medische radio-isotopen, zowel de diagnostiek- als de therapie-isotopen, heeft stijgende aandacht gekregen sinds de molybdeen-99-tekorten in de periode 2008-2010. Recentelijk heeft de Europese Unie SAMIRA opgestart, waarbinnen men wil komen tot een *(European) Strategic Agenda for Medical, Industrial and Research Applications of nuclear and radiation technology* (30). Van de 5 thema's binnen die strategische agenda wordt als eerste "ensuring security of supply of medical radioisotopes to deliver diagnosis and treatment" genoemd, en als tweede "Novel nuclear medicines to advance patient care".

5.3.1 Voorzieningszekerheid van molybdeen-99

Als Lighthouse gerealiseerd wordt, komt er een nieuwe installatie op de markt, die bulk molybdaat kan leveren. Dat is positief voor de voorzieningszekerheid van molybdeen-99. Samen met de diverse initiatieven in de wereld, mits die gerealiseerd worden, zou er over 10-15 jaar een nieuw systeem kunnen ontstaan waarbij er molybdeen geproduceerd wordt op verschillende locaties in de wereld, met verschillende technieken en grondstoffen. Dat maakt de kans dat er tekorten zullen ontstaan klein, als er wordt samengewerkt en er een strategische overcapaciteit bewaard wordt.

Wel is het onzeker hoeveel van deze initiatieven wanneer tot wasdom zullen komen, tegen welke prijs zij kunnen leveren en hoeveel van de bestaande capaciteit er op middellange termijn zal verdwijnen. Het is waarschijnlijk dat er de komende 5 jaren geen overcapaciteit zal ontstaan op de wereldmarkt voor molybdeen-99. En zolang de huidige productiecapaciteit voor molybdeen-99 niet vervangen is door voldoende nieuwe installaties blijft de voorzieningszekerheid niet gegarandeerd.

Een mogelijk knelpunt ligt bij de twee hot cell laboratoria (Petten en Fleurus) die Europa rijk is. De reactoren die molybdeen-99 produceren zijn van dit soort installaties afhankelijk omdat zij de volgende stap in de leveringsketen vormen: het zuiveren van molybdeen uit het bestraalde uranium. Het Lighthouse concept heeft ook een zuiveringstap nodig, de faciliteit (hot cell) die daarvoor nodig is wordt binnen het project gerealiseerd.

De samenwerking met IRE geeft Lighthouse het voordeel van samenwerking met hun laboratorium in Fleurus. Dat garandeert een soepele toegang tot de isotopenmarkt, qua verdere verwerking van hun bulk product en de distributie ervan naar de ziekenhuizen. De samenwerking met Curium en de laboratoria in Petten hadden dezelfde voordelen gegeven.

Een samenwerking tussen Pallas en Lighthouse heeft als voordeel dat de beide installaties als elkaars back-up kunnen dienen. Dat heeft vanzelfsprekend voordelen voor de voorzieningszekerheid van

molybdeen-99. Maar het voorgaande wil niet zeggen dat er ook commerciële voordelen zijn.

Zoals al uit (1) bleek is de wereldhandel in molybdeen-99 een complex en in elkaar grijpend systeem. Dit rapport doet uitspraken over het robuust maken van dit systeem op wereldniveau. Leveranciers hebben afspraken gemaakt dat in tijden van tekort, deze tekorten naar rato verdeeld zullen worden over de continenten.

Om de zekerheid van levering voor Nederland nog groter te maken zou men er aan kunnen denken om gegarandeerde capaciteit in te kopen, door bv. in een bestraler, een hot cell laboratorium en een radiofarmaceutisch laboratorium te investeren. Hoe de markt zou gaan reageren, zeker als meer landen dit zouden gaan doen, en hoe solidair de markt zou reageren als de door Nederland ingekochte capaciteit tijdelijk zou uitvallen, is niet onderzocht.

5.3.2 *Overzicht van bestralers van therapie isotopen*

De huidige bestralers van therapie isotopen in Europa zijn klein in aantal en bovendien op gevorderde leeftijd, met uitzondering van de Duitse reactor. Zij leveren een zeer groot deel van de therapeutische isotopen in de wereld. Het gaat om (22, 34):

- HFR (Petten, Nederland), draait op laagverrijkt uranium en heeft een vermogen van 45 MW_{th}. Produceert (naast molybdeen-99) ook een reeks therapeutische isotopen. De reactor is in 1961 opgestart, het is voorzien dat deze tot 2025 operationeel zal zijn.
- BR2 (Mol, België), draait op hoogverrijkt uranium en heeft een vermogen van 100 MW_{th}. Produceert (naast molybdeen-99) ook jodium-131 en xenon-133. De reactor is in 1961 opgestart, het is voorzien dat deze tot 2026 operationeel zal zijn.
- LVR-15 (Řež, Tsjechische Republiek), draait op laagverrijkt uranium en heeft een vermogen van 10 MW_{th}. Produceert (naast molybdeen-99) ook een reeks therapeutische isotopen. De reactor is in 1957 opgestart, het is voorzien dat deze tot 2028 operationeel zal zijn.
- Maria (Świerk-Otwock, Polen), draait op laagverrijkt uranium en heeft een vermogen van 30 MW_{th}. Produceert voornamelijk molybdeen-99. De reactor is in 1974 opgestart, het is voorzien dat deze tot 2030 operationeel zal zijn.
- FRM-II (Garching, Duitsland), draait op hoogverrijkt uranium en heeft een vermogen van 20 MW_{th}. Produceert een aantal therapeutische isotopen en er zijn plannen om ook molybdeen-99 te gaan maken. De reactor is in 2004 opgestart, het is voorzien dat deze tot na 2030 operationeel zal zijn.

Verder zijn er nog twee buitenlandse reactoren van belang voor de wereldwijde levering van therapie isotopen:

- OPAL (Lucas Heights, Australië), draait op laagverrijkt uranium en heeft een vermogen van 20 MW_{th}. Produceert (naast molybdeen-99) ook een reeks therapeutische isotopen. De reactor is in 2007 opgestart, het is voorzien dat deze tot 2055 operationeel zal zijn.
- SAFARI-1 (Pelindaba, Zuid-Afrika), draait op laagverrijkt uranium en heeft een vermogen van 20 MW_{th}. Produceert (naast

molybdeen-99) ook een reeks therapeutische isotopen. De reactor is in 1965 opgestart, het is voorzien dat deze tot na 2030 operationeel zal zijn.

Ook lokaal worden er isotopen geproduceerd (vooral molybdeen-99). Het gaat om reactoren in Argentinië, Egypte, Indonesië en de Russische Federatie.

Alle reactoren hierboven zijn gebouwd in de jaren '70 van de vorige eeuw, of eerder, met uitzondering van OPAL en de FRM-2. Hun gemiddelde leeftijd is ongeveer 50 jaar (22). Gemiddeld genomen draaien de Europese reactoren 240 dagen per jaar op vol vermogen. Niet al deze dagen worden er dan ook isotopen geproduceerd (22).

5.3.3 *Voorzieningszekerheid van therapie-isotopen*

Het al dan niet realiseren van de Lighthouse installatie heeft in eerste instantie geen invloed op de leveringszekerheid van therapeutische radio-isotopen: Lighthouse verwacht immers alleen molybdeen-99 te leveren. Men zou kunnen argumenteren dat Lighthouse de wereld volledig van molybdeen gaat voorzien en dat de reactoren die eerst molybdeen-99 maakten daardoor kunnen overstappen op de productie van therapeutische radio-isotopen. Dan blijft het probleem bestaan dat de reactorvloot oud is. En zolang de huidige productiecapaciteit voor therapie isotopen niet vervangen is door voldoende nieuwe installaties blijft de voorzieningszekerheid op termijn niet gegarandeerd.

De verbinding met IRE zal Lighthouse/IRE het strategische voordeel geven dat afnemers daar het hele palet aan isotopen kunnen aanschaffen, zolang de levering aan IRE gegarandeerd is natuurlijk. De samenwerking met Curium en de laboratoria in Petten hadden dezelfde voordelen gegeven. Qua leveringszekerheid zal de verbintenis Lighthouse-IRE echter geen voordelen opleveren zolang er geen capaciteit voor de productie van therapie isotopen bij komt.

Als de RJH beschikbaar komt zal de productie capaciteit voor therapie isotopen groter worden. Het is op dit moment niet bekend welke therapie isotopen de RJH gaat produceren en in welke hoeveelheden. Het is zeer wenselijk om, zoals dat ook voor molybdeen-99 gebeurd is, een wereldwijde prognose te maken voor de ontwikkeling van de vraag en het aanbod van therapeutische radio-isotopen, voor de komende 10 jaar.

Het realiseren van Pallas zou op de middellange termijn ook de productie capaciteit van therapeutische radio-isotopen vergroten.

Ook de wereldhandel voor therapeutische radio-isotopen kan een complex en in elkaar grijpend systeem zijn. Dit rapport doet uitspraken over het robuust maken van dit systeem op wereldniveau. Om de zekerheid van levering voor Nederland nog groter te maken zou men er aan kunnen denken om gegarandeerde capaciteit in te kopen, door bv. in een bestraler, een hot cell laboratorium en een radiofarmaceutisch laboratorium te investeren. Hoe de markt zou gaan reageren, zeker als meer landen dit zouden gaan doen, en hoe solidair

de markt zou reageren als de door Nederland ingekochte capaciteit tijdelijk zou uitvallen, is niet onderzocht.

6 Discussie en conclusie

De vraag naar molybdeen-99/technetium-99m in de wereld zal op de lange termijn stijgen. Geschatte percentages variëren van 5% tot 8%. Er zijn wereldwijd nieuwe initiatieven voor de productie van molybdeen-99/technetium-99m. Niet alle initiatieven zullen doorgang vinden en ook leert de ervaring dat de door de producenten gehanteerde tijdstippen van operationaliteit ambitieus zijn. Een eenduidige voorspelling welke initiatieven doorgang zullen vinden is niet te maken. Daarbij is er ook onzekerheid over de huidige (bijna allen oude) productiefaciliteiten waarvan moeilijk te voorspellen is hoelang ze nog in bedrijf zullen blijven.

Er vindt een transitie plaats richting Full Cost Recovery (FCR) maar het proces is traag en onvoorspelbaar. Daarnaast zullen waarschijnlijk niet alle spelers in staat zijn de transitie naar FCR te kunnen maken door de wijze waarop het eigenaarschap is ingericht.

De markt voor nucleaire geneeskunde zal groeien, de groei zal voornamelijk komen door het marktaandeel van therapeutische radio-isotopen. De prijs die in ziekenhuizen voor therapeutische radio-isotopen betaald moet worden is per onderzoek vele malen groter dan die voor een diagnostisch onderzoek met technetium-99m. Vooral de radio-isotopen radium-223 en lutetium-177 en andere alfastralers worden aangemerkt als de belangrijkste spelers in de toenemende markt.

Er zijn geen nog goede analyses beschikbaar van de voorziene productiecapaciteit voor therapeutische isotopen voor de komende 10 jaar, zoals die voor molybdeen-99 wel voorhanden zijn.

De productie van therapeutische isotopen wordt door een klein aantal reactoren, voornamelijk in Europa, verzorgd. Met uitzondering van 1 reactor zijn deze installaties op gevorderde leeftijd en er is weinig ruimte om meer te gaan produceren. Op middellange termijn zal er een nieuwe reactor (de Franse RJH) beschikbaar komen, maar deze zal niet voor 2022 gaan produceren. Ook is nog niet bekend welke therapeutische isotopen de RJH zal produceren, en in welke hoeveelheden.

Voor de distributie van therapeutische radio-isotopen (en voor reactor-geproduceerde diagnostische radio-isotopen) is een goed werkende hot cell infrastructuur onmisbaar. Er zijn in Europa 2 laboratoria (in Petten en Fleurus) van meer dan 45 jaar oud, die in de komende 10-15 een investering in renovatie of nieuwbouw vergen.

7 Literatuur

- 1 Roobol e.a., Productie en gebruik van medische radio-isotopen in Nederland, Huidige situatie en toekomstverkenning RIVM Rapport 2017-0063.
- 2 <https://mobilis.nl/nl/pallas-heeft-consortium-invap-mobilis-en-croonwolterdros-uitgekozen-voor-het-ontwerp-en-de-bouw-van>.
- 3 <https://www.nationaleiconen.nl/iconen-2016/lighthouse>.
- 4 Pallas and Lighthouse analysis, Strategy&, april 2018.
- 5 Brief van minister Wiebes aan de Tweede Kamer, 9 maart 2018, antwoord 4, <https://zoek.officielebekendmakingen.nl/ah-835288.pdf>.
- 6 NEA/OECD, The Supply of Medical Radioisotopes – Results from the third Self-assessment of the Global Mo-99/Tc-99m Supply Chain, 2017.
- 7 NEA/OECD, The Supply of Medical Radioisotopes – 2017 Medical Isotope Supply Review: Mo-99/Tc-99m Market Demand and Production Capacity Projection 2017-2022, 2017.
- 8 National Academies Press, Nuclear and Radiation Studies Board, Opportunities and Approaches for Supplying Molybdeen-99 and Associated Medical Isotopes to Global Markets, proceedings of a symposium, 2018.
- 9 MEDraysintell (Goethals, P.-E. en Zimmermann, R.), Nuclear Medicine World Market Report & Directory, edition 2017, 2018.
- 10 <https://link.springer.com/article/10.1007/s10967-015-4050-4>.
- 11 <https://www.cnbc.com/2018/02/08/business-wire-u-s-fda-approves-northstar-medical-radioisotopes-a-radiogenix-tm-system-technetium-tc-99m-generator-for-non-uranium-sourced.html>.
- 12 Persoonlijke communicatie Pallas (Hermen van der Lugt).
- 13 Persoonlijke communicatie Lighthouse (Patrick de Jager).
- 14 MEDraysintell (Goethals, P.-E. en Zimmermann, R.), Nuclear Medicine Market Essentials 2017, includes cyclotrons, cameras, brachytherapy seeds and microspheres, 2017.
- 15 Persoonlijke communicatie OECD/NEA (Kevin Charlton).
- 16 Persoonlijke communicatie NVNG (Marcel Stokkel).
- 17 https://puc.overheid.nl/nza/doc/PUC_13408_22/1/.

- 18 OECD-NEA. An Assessment of Long-term Global Demand for Technetium-99m. Jun, 2011b.
<https://www.oecd-neo.org/med-radio/reports/long-term-assessment-99mtc.pdf>.
- 19 OECD-NEA. A Supply and Demand Update of the Molybdenum-99 Market. Aug, 2012.
<https://www.oecd-neo.org/medradio/docs/2012-supply-demand.pdf>.
- 20 OECD-NEA. 2015 Medical Isotope Supply Review: 99Mo/99mTc Market Demand and Production Capacity Projection 2015-2020. Aug, 2015.
<https://www.oecd-neo.org/med-radio/docs/sen-hlgmr2015-5.pdf>.
- 21 OECD-NEA. 2016 Medical Isotope Supply Review: 99Mo/99mTc Market Demand and Production Capacity Projection 2016-2021. Mar, 2016.
<https://www.oecd-neo.org/cen/docs/2016/sen-hlgmr2016-2.pdf>.
- 22 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK396165/>.
- 23 World Nuclear News, 21 maart 2007, zie http://www.world-nuclearnews.org/newNuclear/210307Construction_starts_on_Jules_Horowitz.shtml.
- 24 World Nuclear News, 1 juli 2008, zie http://www.world-nuclear-news.org/NN-European_materials_Test_reactor_progress0107088.html.
- 25 <http://www-rjh.cea.fr/fr/index.html>.
- 26 Persoonlijke communicatie FRM-II (Heiko Gerstenberg).
- 27 http://cdn.frm2.tum.de/fileadmin/stuff/instruments/BlueBook/exp-fac_cs4_Januari2011_verlinkt2.pdf.
- 28 http://www.noordtopics.nl/business/2018_01_30-3.shtm.
- 29 <http://www-rjh.cea.fr/general-description.html>.
- 30 https://ec.europa.eu/info/events/addressing-societal-challenges-through-advancing-medical-industrial-and-research-applications-nuclear-and-radiation-technology-2018-mar-20_en.
- 31 <https://www.laka.org/medische-isotopen>.
- 32 http://www.pallasreactor.com/wp-content/uploads/2017/04/NNL_Medische-isotopen_Belang-voor-de-wereld.pdf.

- 33 Persoonlijke communicatie NVRO (Coen Rasch).
- 34 <http://www.aipes-eeig.org/spip.php?article32>.