

De opkomst van grote farmaceuten in de markt voor radionuclidentherapie

J.L. Lavalaye, MD, PhD; A.F. van den Hoven, MD, PhD

Afdeling Nucleaire Geneeskunde, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein/Utrecht

Inleiding

Radionuclidentherapie – het behandelen van ziekten met radioactief gelabelde verbindingen – is bezig aan een opmars. Deze therapievorm maakt gebruik van moleculen (bijvoorbeeld een peptide of antilichaam) die een radioactief nuclide naar tumorcellen brengen, waardoor straling zeer gericht in de tumor wordt afgegeven. Dit leidt tot effectieve vernietiging van kankercellen met relatief beperkte bijwerkingen vergeleken met traditionele behandelmethoden. Voordelen zijn de vaak minimale bijwerkingen, met potentieel langdurige responsen. Dit maakt radionuclidentherapie tot precisiegeneeskunde die aantrekkelijk is voor zowel klinici als farmaceutische bedrijven.

Lange tijd was dit veld een niche binnen de nucleaire geneeskunde, met toepassingen zoals ^{131}I (jodium-131) bij schildklierandoeningen al sinds de jaren 1940. Grote farmaceutische bedrijven aarzelden aanvankelijk om in te stappen, mede door logistieke uitdagingen (productie, korte halfwaardetijden) en beperkte marktvolumes. Recentelijk is hier verandering in gekomen: grote farmaceuten investeren nu miljarden om radionuclidentherapieën te ontwikkelen of overnames te doen. Deze trend wordt gevoed door klinische successen van nieuwe radiofarmaca en de verwachting dat radionuclidentherapie een vast onderdeel van de oncologische zorg kan worden.

Branche-analyses ramen dat de wereldwijde radionuclidentherapiemarkt de komende tien jaar explosief groeit: van ongeveer \$6,3 miljard nu naar meer dan \$13 miljard rond 2030 (1). In dit artikel belichten we de historische ontwikkeling van radionuclidentherapie, recente toetreding van grote farmabedrijven, huidige markttrends en een toekomstverwachting. De focus ligt daarbij breed op alle therapeutische radionucliden en diverse tumortypen,

zonder te diep in te zoomen op specifieke tracers of indicaties.

Historische ontwikkeling van radionuclidentherapie

De oorsprong van radionuclidentherapie ligt in de vroege nucleaire geneeskunde. Al in de jaren '40 werd ^{131}I ingezet tegen hyperthyreoïdie en schildklierkanker, de eerste gerichte radionuclidenbehandeling. In de daaropvolgende decennia bleef het arsenaal beperkt tot enkele



toepassingen (zoals [⁸⁹Sr]Sr-chloride en [¹⁵³Sm]Sm-EDTMP voor botmetastasen) en was de farmaceutische industrie nauwelijks betrokken; radiofarmaca werden vaak in academisch verband ontwikkeld.

Doorbraak en tegenslag (jaren 2000)

Rond de eeuwwisseling kwam de eerste generatie radio-immunotherapieën (RIT) op de markt voor non-Hodgkin lymfoom. Dit betrof antilichamen tegen CD20 gekoppeld aan radionucliden: ⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) en ¹³¹I-tositumomab (Bexxar), goedgekeurd in 2002-2003. Deze pionierende RIT's toonden aan dat gerichte radionucliden tumorcellen kunnen doden waar chemotherapie faalde. Grote farmaceuten stonden toen aan de wieg – Zevalin werd oorspronkelijk ontwikkeld door IDEC/ Schering en Bexxar door Corixa, overgenomen door GlaxoSmithKline. Commercieel bleken ze echter teleurstellend. Analisten voorspelden indertijd >\$100 miljoen jaarlijkse omzet voor Zevalin, maar in werkelijkheid behaalde het in het eerste decennium slechts ongeveer \$15 tot 30 miljoen per jaar. Minder dan 10% van de in aanmerking komende patiënten kreeg uiteindelijk een van deze therapieën (1).

Belangrijke obstakels waren de complexe logistiek als gevolg van de vereiste coördinatie tussen hematologen, nucleair geneeskundigen en organisatie in het ziekenhuis enerzijds, en financiële prikkels anderzijds: oncologen verloren inkomsten wanneer patiënten verwezen werden voor radionuclidentherapie, wat de doorverwijzing remde. Daarbij was er verwarring bij aanvragers over de beschikbaarheid van twee verschillende middelen, met twee verschillende radionucliden. Dit leidde tot discussie welke effectiever

was, een vraagstuk dat nu ook weer speelt bij lutetium of actinium PSMA-therapie. Daarbij kwam de discussie over dosimetrie op: kun je volstaan met een standaard dosis of moet eerst met dosimetrie de optimale dosis bepaald worden? Deze discussie speelt nu ook bij [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapie. Door deze tegenvallers trokken grote farmaceuten zich halverwege de jaren 2000 grotendeels terug uit dit domein, en Bexxar werd uiteindelijk van de markt gehaald.

Heropleving (eind 2000- 2010)

Ondanks deze struikelblokken ging de ontwikkeling door in gespecialiseerde bedrijven en academische centra. Een mijlpaal was de introductie van ²²³Ra-dichloride (radium-223, merknaam Xofigo). Deze alfa-emitter werd in 2013 goedgekeurd voor gemetastaseerd castratieresistent prostaatkarcinoom met botmetastasen.(2) Het Duitse Bayer, een van de weinige big pharma's die destijds actief was in radiofarmaca, ontwikkelde Xofigo samen met het Noorse Algeta en verwierf in 2014 volledige rechten via een overname van \$2,9 miljard. In 2014, het eerste volledige verkoopjaar, haalde Xofigo al ongeveer €290 miljoen omzet en piekte op €408 miljoen in 2017, een respectabel resultaat maar geen blockbuster. De inzet van een alfastraler betekende wel een proof-of-concept dat radionuclidentherapie potentieel krachtiger kon zijn. Helaas stagneerde de Xofigo groei daarna, mede door nieuwe concurrerende niet-radioactieve medicijnen voor prostaatkanker en een tegenvaller: een combinatiestudie (ERA-223) in 2019 van ²²³Ra met abiraterone en prednison moest voortijdig stoppen wegens verhoogde bijwerkingen (3). Dit illustreerde dat radionuclidentherapie zorgvuldig geïntegreerd moet worden met andere behandelingen.

Theranostische revolutie (2015-2020)

De echte renaissance van radionuclidentherapie kwam met het concept theranostics: dezelfde target gebruiken voor diagnose (met een PET-tracer) en therapie (met een bestralend nuclide). Pionierend hierin was [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE (Lutathera), een lutetium-177 gelabeld peptide gericht tegen somatostatinerceptoren op neuro-endocriene tumoren (NET). Deze behandeling werd aanvankelijk ontwikkeld in academische ziekenhuizen (zoals het Erasmus MC) en vervolmaakt door het Franse biotechbedrijf Advanced Accelerator Applications (AAA). De fase III NETTER-1 studie toonde een fraai resultaat: toevoeging van Lutathera aan standaardzorg verminderde het risico op tumorgroei of dood met 79% vergeleken met standaardtherapie alleen (5). In 2017 kreeg Lutathera EU-goedkeuring, gevolgd door FDA-goedkeuring in 2018: een doorbraak voor het veld (2). Voor het eerst was er een radioligand met overtuigend klinisch voordeel én commercieel potentieel. AAA, de ontwikkelaar, werd eind 2017 door Novartis overgenomen voor \$3,9 miljard. Novartis zag radionuclidentherapie als een veelbelovende pijler en versterkte zijn positie direct daarna met de acquisitie van Endocyte in 2018 voor \$2,1 miljard (4). Endocyte bezat de rechten op een [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-ligand gericht tegen prostaatkanker – later ontwikkeld tot [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 (Pluvicto). Hiermee positioneerde Novartis zich als de voortrekker in deze opkomende markt.

Parallel aan Novartis' investeringen brachten diverse groepen nieuwe radiotracers in klinische ontwikkeling. Het principe van *radiotheranostiek* werd ook uitgebreid naar andere tumortypen: PSMA-PET therapie voor prostaatkarcinoom, maar ook

experimenten met bijvoorbeeld fibroblast activeringsproteïne (FAP) target voor diverse tumoren. In 2021-2022 volgde de beloning: de fase III VISION-studie bevestigde dat [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 de overleving bij gemetastaseerd prostaatscarcinoom significant verbetert (5). De FDA en EMA keurden deze PSMA-radioligand in 2022 goed als Pluvicto (1).

Daarmee waren er twee belangrijke radionuclidentherapieën op de markt (Lutathera en Pluvicto), beide onder de vlag van Novartis. Deze successen toonden dat radionuclidentherapie niet alleen werkt bij zeldzame tumoren, maar ook bij grote indicaties zoals prostaatkanker – wat de aandacht trok van de hele farmaceutische industrie.

Grote farmaceutische spelers betreden de markt

Vanaf circa 2018 ontstond er een golf van interesse en overnames in de radiofarmaconsector. Grote farmaceuten die

voorheen afzijdig bleven, zagen nu kans om in te stappen via acquisities van gespecialiseerde radionuclidetherapie bedrijven of via eigen R&D-initiatieven. Hieronder bespreken we de belangrijkste spelers en hun strategieën.

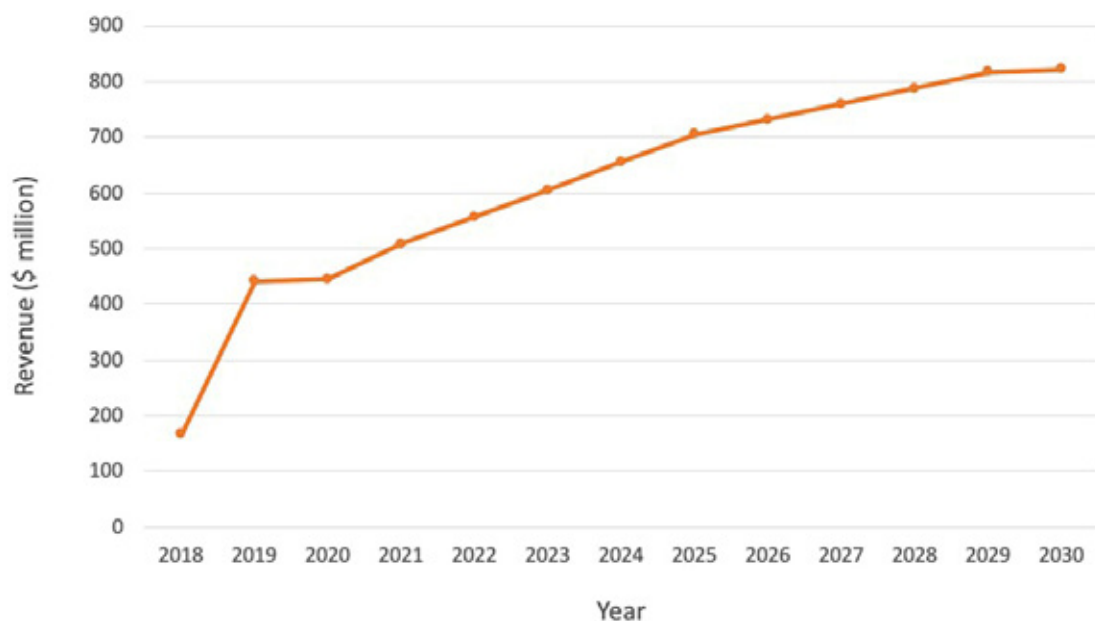
Novartis: voorloper en portfolio-uitbouwer

Novartis is de duidelijke koploper in radionuclidentherapie (4). Door de overnames van AAA en Endocyte beschikt het over twee commercieel verkrijgbare producten, Lutathera voor neuro-endocriene tumoren en Pluvicto voor gemetastaseerd prostaatscarcinoom. Belangrijker nog: Novartis heeft fors geïnvesteerd in een wereldwijd netwerk van productie- en R&D-faciliteiten voor radioliganden, iets wat nieuwe concurrenten moeten zien in te halen.

Ondanks de voorloper positie zit Novartis niet stil. Het bedrijf breidt agressief uit via zowel interne

ontwikkeling als gerichte overnames. In mei 2024 bijvoorbeeld nam Novartis het Amerikaanse Mariana Oncology over voor \$1 miljard (4). Mariana ontwikkelt een actinium-225 gebaseerde radioligand (MC-339) gericht op kleincellig longcarcinoom. Deze acquisitie geeft Novartis toegang tot alfastralingstechnologie. Novartis heeft zelf ook een nieuwe α-emitter in de pijplijn: AAA-817, een actinium gelabelde PSMA-ligand als opvolger van Pluvicto. Twee fase III-studies hiermee zijn recentelijk gestart.

Parallel daaraan onderzoekt Novartis uitbreidingen van indicaties voor de bestaande middelen. Zo wordt Pluvicto getest in een vroeger ziektestadium (bij prostaatkanker patiënten vóór chemotherapie). Als dit wordt goedgekeurd, zou dat de weg openen om radionuclidentherapie vroeger of in combinatie met chemotherapie in te zetten, waardoor het echt een nieuwe pijler van



Figuur 1. Geschatte wereldwijde omzetgroei van Lutathera ([¹⁷⁷Lu]Lu-DOTATATE) vanaf de marktintroductie in 2018 t/m de prognose voor 2030 (in miljoenen \$). Lutathera bereikte in 2020 ongeveer \$445 miljoen omzet en ongeveer 5.000 behandelde patiënten; analisten verwachten een piek >\$800 miljoen na 2025 (1). Het succes van Lutathera bevestigde de commerciële levensvatbaarheid van radionuclidentherapie en stimuleerde verdere investeringen.

kankerzorg kan worden. Novartis zelf schat het omzetpotentieel van zijn radioligand kandidaten (in klinische en preklinische fase) op \$10 miljard (4). Daarmee is duidelijk dat men bij Novartis gelooft dat radionuclidentherapie een mainstream behandelmodaliteit kan worden in meerdere tumortypen. Zo noemt men expliciet ook borst- en longkanker als toekomstige doelen.

Bayer: van Xofigo naar gerichte alfaradionucliden

Bayer was samen met Novartis een vroege grote speler dankzij Xofigo. Zoals genoemd kwam Xofigo ($^{223}\text{RaCl}_2$) in 2013 op de markt voor botmetastasen bij prostaatkanker. Hoewel de omzetontwikkeling bescheiden bleef, heeft Bayer de intentie getoond om verder te bouwen aan de ontwikkeling van nieuwe radiofarmaca.

Het bedrijf sloot in 2023 een samenwerkingsdeal met Bicycle Therapeutics om gerichte radionucliden te ontwikkelen op basis van synthetische peptiden. Bayer heeft tot \$1,7 miljard aan doelgerelateerde betalingen in het vooruitzicht gesteld (2). Deze deal geeft toegang tot Bicycle's speciale peptideplatform, waarmee Bayer verschillende vormen van kanker met radionucliden wil gaan behandelen. Daarnaast heeft Bayer intern twee nieuwe radiofarmaca in klinische fase: [^{225}Ac]Ac-Pelgifatamab en [^{225}Ac]Ac-PSMA-Trillium, beide actinium-225 gelabelde middelen voor uitgezaaide prostaatkanker. Hiermee stapt Bayer, net als Novartis, in de richting van α -emitter therapieën. Actinium-225 is een zeer krachtige emitter met ultrakorte reikwijdte, ideaal voor het doden van micrometastasen. Bayers focus op deze nucliden sluit aan bij de trend dat α -stralers worden gezien als de volgende generatie radionuclidentherapeutica vanwege

hun hogere potentie vergeleken met β -stralers.

Nieuwe toetreders in 2023-2024: AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly

De meest opvallende ontwikkeling van de afgelopen twee jaar is dat meerdere top-10 farmaceuten haast tegelijk de radionuclidentherapiemarkt hebben betreden via overnames ter waarde van miljarden dollars (6,7). Deze golf bevestigt dat de big pharmawereld radionuclidentherapie beschouwt als een belangrijke groeikans in oncologie. We lichten de belangrijkste deals en plannen toe:

- **Eli Lilly** - *koopt zich in en vormt allianties*
Lilly maakte in oktober 2023 bekend voor \$1,4 miljard het Amerikaanse Point Biopharma over te nemen (2). Point Biopharma was een bedrijf met focus op klinisch onderzoek, met onder meer PNT2002, een [^{177}Lu]Lu-PSMA-therapie voor prostaatkanker in fase III, en een breed preklinisch programma waaronder een pan-kanker *FAP- α* -gerichte radioligand (8). Lilly verwierf hiermee in één klap een gevorderd ontwikkelingspad. Hoewel de eerste fase III resultaten van PNT2002 in de SPLASH studie iets minder spectaculair waren dan gehoopt (29% reductie in progressie/sterfte risico versus controle) (9), zet Lilly onverminderd in op deze middelen, en registratiedossiers worden voorbereid. Naast de Point-acquisitie is Lilly actief met *samenwerkingen*: in mei 2024 sloot Lilly een deal met Aktis Oncology. Kort daarop, in juli 2024, ging Lilly een strategische alliantie aan met Radionetics Oncology (2). Lilly's aanpak is dus tweeledig: enerzijds meteen een *late-stage* product kopen (Point), anderzijds breed investeren in *early-stage* platformen om een

duurzame eigen R&D afdeling op te bouwen op dit gebied. Vanuit Point kreeg Lilly ook PNT2001, een PSMA-ligand met ^{225}Ac (fase I lopend) en PNT2003 ([^{177}Lu]Lu-DOTATATE voor NET, vergelijkbaar met Lutathera) in handen.

- **Bristol Myers Squibb (BMS)** - *actinium-platform voorop*
BMS zette als eerste van de nieuwkomers een megadeal neer. In december 2023 kondigde BMS de overname aan van RayzeBio voor \$4,1 miljard (2). RayzeBio, een biotech uit Californië, geldt als pionier in het toepassen van ^{225}Ac in geneesmiddelen. Met de overname kreeg BMS het volledige RayzeBio ontwikkelingspad in handen, inclusief het leidende product RYZ-101. RYZ-101 is een ^{225}Ac -gelabeld peptide dat net als Lutathera op somatostatine-receptoren (SSTR2) aangrijpt. Dit middel bevindt zich al in fase III voor GEP-NET en in fase I voor bijvoorbeeld borstkanker en kleincellig longcarcinoom. BMS verwacht dat RYZ-101 mogelijk de eerste ^{225}Ac -therapie op de markt kan worden in de VS als de trials succesvol zijn. Daarnaast kreeg BMS RYZ-801 erbij, een actinium-peptide tegen GPC3 voor leverkanker (fase I lopend).
- **AstraZeneca (AZ)** - *gerichte radiofarmaca als toekomstpijler*
Ook AstraZeneca, een Brits-Zweeds farmaconcern, heeft recent de sprong gewaagd. In maart 2024 kondigde AZ de acquisitie aan van Fusion Pharmaceuticals (Canada) voor een bedrag tot \$2,4 miljard. Via deze overname verwerft AstraZeneca twee belangrijke klinische projecten. De eerste is FPI-2265, een klein molecuul dat zich bindt aan PSMA en gelabeld

is met ^{225}Ac – bedoeld voor prostaatkanker (mCRPC). Dit is het speerpunt van Fusion, momenteel in een fase II studie (AlphaBreak trial). Daarnaast krijgt AZ AZD-2068 (voorheen Fusions tweede project) erbij, een ^{225}Ac -radioconjugaat gericht tegen EGFR/c-MET, in fase I voor diverse solide tumoren.

- Naast bovenstaande giganten zijn er andere grote farmabedrijven die op kleinere schaal hun interesse tonen. Zo is de Duitse tak van Merck (Merck KGaA) in 2023 een samenwerking gestart met **Telix Pharmaceuticals** om combinatiestudies te doen met Telix' radiotracers en immunotherapie (10). Ook van bijvoorbeeld **Pfizer**, **Sanofi** en

Johnson & Johnson is bekend dat ze intern onderzoek doen of kleine investeringen hebben in theranostics, hoewel zij tot op heden nog geen grote deals hebben gesloten in dit veld. De algemene trend is duidelijk: waar radionuclidetherapie ooit het domein was van niche-biotech en academie, staan nu de big pharma spelers in de rij om hun positie veilig te stellen,

Tabel 1. Wetenschappelijke status van key therapeutische radiofarmaca per sponsor.

Sponsor	Radiofarmacon	Lead-indicatie	Huidige fase	NCT-nummer
Novartis	^{225}Ac -PSMA-R2 (AAA-802)	mHSPC & pre-treated mCRPC (PSMA ⁺)	I/II (SatisfAction)	NCT05983198
Novartis	^{225}Ac -PSMA-617 (AAA-817)	PSMA ⁺ metastatisch castratie-resistent prostaatacarcinoom (mCRPC)	III (AcTFirst)	NCT06855277
Bayer	^{225}Ac -PSMA-Trillium (BAY 3563254)	PSMA ⁺ mCRPC	I (PANThA)	NCT06217822
Eli Lilly / POINT	^{225}Ac -PSMA-62 (PNT2001)	PSMA ⁺ oligometastatisch hormoon-gevoelig & castratie-resistent prostaatacarcinoom	I/II (ACCEL)	NCT06229366
Eli Lilly / POINT	^{177}Lu -octreotate (PNT2003)	SSTR ⁺ gastro-entero-pancreatische NETs	Registrerend single-arm onderzoek (OZM-067)	NCT02743741
BMS / RayzeBio	^{225}Ac -DOTATATE (RYZ-101)	SSTR ⁺ GEP-NETs na eerder ^{177}Lu -therapie	III (ACTION-1)	NCT05477576
BMS / RayzeBio	^{225}Ac -GPC3-peptide (RYZ-801)	GPC3 ⁺ irresectabel hepatocellulair carcinoom	I/1b	NCT06726161
AstraZeneca / Fusion Pharmaceuticals	^{225}Ac -PSMA-I&T (FPI-2265)	PSMA ⁺ mCRPC na ^{177}Lu -RLT	II/III (AlphaBreak)	NCT06402331
AstraZeneca / Fusion Pharmaceuticals	^{225}Ac -FPI-2068 (AZD-2068)	EGFR/c-MET-positieve gevorderde solide tumoren	I (first-in-human)	NCT06147037
Telix	^{177}Lu -rosopatamab (TLX591)	PSMA ⁺ mCRPC	III (ProstACT GLOBAL)	NCT04876651
Telix	^{177}Lu -girentuximab (TLX250)	CAIX-exprimerende solide tumoren / ccRCC	I (STARSTRUCK dose-finding)	NCT05868174

hetzij via koop van innovators, hetzij via partnerships of interne ontwikkelingsprogramma's.

Zie tabel 1 voor een overzicht van de key radiofarmaca per farmaceutisch bedrijf.

Marktanalyse: groei, trends en uitdagingen

De entree van grote farmaceuten gaat hand in hand met een enorme groei van de markt voor radionuclidentherapie. Waar de huidige wereldwijde marktwaarde in 2023 geschat wordt rond de \$6 à 7 miljard, voorzien analisten een stijging tot ruim \$13 miljard tegen 2030 (1). Dit komt neer op een jaarlijks groeipercentage (CAGR) van ongeveer 13%: een van de hoogste binnen de farmaceutische industrie. Ter vergelijking: de totale nucleaire geneeskunde markt (inclusief diagnostische radiofarmaca) zou richting \$24 miljard gaan in 2030, dus therapie vormt daarbinnen een steeds groter aandeel. De interesse van investeerders is navenant toegenomen: alleen al tussen 2019 en 2022 haalden ten minste elf startups in α -emitters samen ongeveer \$1,2 miljard op aan kapitaal (1). Bovendien hebben grote bedrijven in 2023-2024 gezamenlijk meer dan \$10 miljard uitgegeven aan acquisities in deze sector. Duidelijk is dat er een nieuw goldrush-gevoel heerst in radiofarmaca-land.

Waarom deze groeispurt? Enkele factoren kunnen dit verklaren:

- **Klinisch succes**
De sterke data van Lutathera en Pluvicto hebben bewezen dat radioliganden écht werken en levens verlengen. Waar een eerdere generatie (Zevalin/Bexxar) faalde om praktijkimpact te maken, zien we nu dat ziekenhuizen Lutathera massaal hebben omarmd (in 2021 ongeveer 450 centra wereldwijd

met Lutathera-behandelingen). Pluvicto, hoewel pas net goedgekeurd, is eveneens sterk in opkomst (Novartis kampte zelfs met tijdelijke productietekorten vanwege hoge vraag in 2022). Analisten verwachten dat zowel Lutathera als Pluvicto een blockbuster-status (> \$1 miljard omzet/jaar) kunnen halen binnen enkele jaren. Dit heeft het vertrouwen van grote farmaceuten en investeerders enorm versterkt.

- **Breed toepasbaar platform**
Radioligandtechnologie is in zekere zin platformtechnologie: door een andere targeting vector of ander nuclide te kiezen, kun je nieuwe indicaties aanpakken. Farmabedrijven zien de mogelijkheid om hun bestaande oncologische portfolio uit te breiden met radiofarmaca die bijvoorbeeld na hun immunotherapie of kinaseremmer ingezet kunnen worden, of met deze oncolytica gecombineerd kunnen worden. Bovendien past theranostics in de trend van gepersonaliseerde geneeskunde: patiënten selecteren via diagnostische imaging en vervolgens gericht behandelen. Dat maakt de markt aantrekkelijk: het gaat niet om één enkel medicijn, maar om een hele klasse van producten met veel groeimogelijkheden.
- **Technologische vooruitgang**
De afgelopen jaren zijn er grote verbeteringen in chelator-chemie, targeting vectoren (ontwikkeling van stabiele peptiden, kleinere antilichaamfragmenten, etc.) en productie van isotopen. ^{177}Lu is inmiddels ruimer beschikbaar via nucleaire reactoren en generatoren, en er zijn investeringen

gaande om de productie van zeldzamere nucliden als ^{225}Ac op te schalen (8). Ook automatisering in radiofarmacie (synthesemodules) en betere ziekenhuisinfrastructuur maken het haalbaarder om op grotere schaal patiënten te behandelen. Dit alles vermindert drempels die vroeger afschrikten.

- **Marktdrivers**
De vergrijzing en toenemende kankerincidentie wereldwijd creëren een grotere patiëntengroep die baat kan hebben bij extra behandelopties. Daarnaast groeit de bekendheid en acceptatie van radionuclidentherapie. Waar vroeger angst voor straling vaak de publieke opinie beïnvloedde, wordt deze mindset nu positiever dankzij succesvolle verhalen (bijvoorbeeld NET-patiënten die dankzij Lutathera jarenlange controle hebben). Meer nucleair geneeskundigen en oncologen raken vertrouwd met deze behandelingen, wat de implementatie versnelt.

Toch zijn er ook uitdagingen en beperkende factoren waar zowel industrie als zorgsector rekening mee moeten houden:

- **Supply chain & productie**
Radiofarmaca vallen of staan bij tijdige beschikbaarheid van verse isotopen. Veel therapeutische nucliden hebben korte halfwaardetijden (uren tot dagen), dus productie-, transport- en toedieningsketens moeten naadloos op elkaar aansluiten. Dit is een aspect waarop nieuwe spelers zich gemakkelijk verkrijken. Steffen Schuster (CEO van ITM Radiopharma) waarschuwde dat men de complexiteit van de supply chain en de korte halfwaardetijden niet

moet onderschatten (11). Een radiofarmacon moet vaak binnen dagen of zelfs uren na productie bij de patiënt zijn, anders vervalt de dosis deels. Dat vereist investeringen in reactoren/ cyclotrons, gespecialiseerde productie-eenheden, gekoeld transport en snelle distributie naar ziekenhuizen. Sommige isotopen zoals ^{225}Ac zijn nog schaars – de beschikbaarheid is zelfs nu al een beperkende factor voor klinische studies. Grote farmaceuten als Novartis en BMS hebben dit ondervangen door een eigen productie op te zetten of partnerfaciliteiten te versterken. Ook publieke initiatieven (bijvoorbeeld nieuwe onderzoeksreactoren zoals PALLAS in Nederland) zullen cruciaal zijn om aan de toekomstige vraag te voldoen.

- **Menselijk kapitaal en infrastructuur**

Radionuclidentherapie kan niet in elk ziekenhuis zomaar worden ingevoerd. Het vergt een gekwalificeerd team (nucleair geneeskundigen, klinisch fysici, radionuclidenapothekers, opgeleide verpleging) en de benodigde vergunningen op de afdeling. In veel landen is het aantal centra dat therapeutische radiofarmaca mag toedienen nog beperkt. Zo stelde Schuster dat ziekenhuizen hun afdelingen nucleaire geneeskunde zullen moeten uitbreiden en upgraden om te kunnen participeren in grootschaliger trials en behandelingen (8). Voor big pharma betekent dit dat markttuitbreiding samenhangt met educatie en investeringen in de zorginfrastructuur. Men signaleert dat op dit moment nog niet alle oncologen en patiënten goed geïnformeerd

zijn over radionuclidentherapie (2). Het overwinnen van die onbekendheid, door voorlichting, training en het aantonen van goede uitkomsten, is essentieel om het aantal verwijzingen te laten groeien.

- **Regelgeving en vergoeding**

Radioactieve geneesmiddelen vallen vaak onder strenge regelgeving (zowel geneesmiddelentoeelating als stralingsveiligheid). De trajecten om goedkeuring te krijgen kunnen complex zijn. Daarnaast moet de vergoeding op orde zijn: als verzekeraars/overheden de relatief hoge kosten (vaak > €50.000 per behandeling) niet willen dekken, kan dat de adoptie remmen. In het verleden speelden financieringsprikkel al een rol bij het mislukken van Zevalin/Bexxar. Nu, met big pharma aan boord, is er meer lobby kracht om vergoedingen te realiseren, maar het blijft een aandachtspunt per land/regio.

- **Concurrentie en combinatiebehandelingen**

De oncologie ontwikkelt zich razendsnel. Radionuclidentherapie zal zijn plek moeten vinden tussen andere innovaties (immunotherapie, CAR-T, bispecifieke antilichamen, et cetera). Zo was een factor bij Xofigo's stagnatie dat er ineens meerdere nieuwe effectieve medicijnen voor prostaatkanker op de markt kwamen. De toekomst zal waarschijnlijk liggen in combinatietherapieën, zoals het combineren van radioliganden met immuuncheckpointremmers om synergistisch tumorcellen te doden (er lopen al studies waarin dit concept wordt verkend). Grote farmaceuten zullen

hun radiofarmaca strategisch willen combineren met hun bestaande producten. Dit kan de effectiviteit verhogen, maar vereist slimme trialontwerpen en extra veiligheidsmonitoring (zoals de lezing uit ERA-223 leerde, waar combinatie met een andere behandeling onverwachte bijwerkingen gaf).

Ondanks deze uitdagingen is de teneur in het veld optimistisch. Er is een duidelijk momentum: steeds meer middelen bereiken de kliniek, investeringen vloeien rijkelijk, en knelpunten zoals productie worden actief aangepakt.

Toekomstverwachting

Gezien de huidige ontwikkelingen lijkt radionuclidentherapie zich te bevinden op het kantelpunt van niche naar mainstream oncologie. De komende 5 tot 10 jaar kunnen we een aantal duidelijke trends verwachten:

- **Meerdere nieuwe registraties**

Naast Lutathera en Pluvicto (al goedgekeurd) zullen waarschijnlijk nieuwe radiofarmaca hun intrede doen. Kandidaten die nu in fase III zitten, zoals ^{225}Ac -peptide RYZ-101 van BMS voor neuro-endocriene tumoren, en Lilly's ^{177}Lu -PSMA (PNT2002) zouden in 2025 of 2026 goedkeuring kunnen krijgen. Ook Xofigo's "erfgenamen" – Bayer's ^{225}Ac -PSMA en -gelabelde antistoffen – zouden binnen enkele jaren klaar kunnen zijn voor fase III. Dit betekent dat artsen straks keuze hebben uit meerdere radiofarmaca, afgestemd op tumorprofiel en ziektestadium. Wanneer middelen voor vaker voorkomende kankers (zoals prostaat, long, borst) groen licht krijgen, zal het volume patiënten dat in aanmerking komt exponentieel groeien.

- **Alfa-emitter therapieën**

Vrijwel alle grote spelers investeren nu in alfastralers (zoals ^{225}Ac) vanwege de hoge effectiviteit op cellulaire schaal. Vooral nog is er geen α -emitter therapie commercieel beschikbaar buiten ^{223}Ra . Het is de verwachting dat dit zal veranderen: RYZ-101 (Ac-225 DOTATATE) wordt mogelijk de eerste, gevolgd door diverse PSMA-met actinium gelabelde middelen. Bepaalde tumoren zouden mogelijk effectiever behandeld kunnen worden met alfa-therapie dan met bèta-therapie, te denken valt bijvoorbeeld aan diffuse micrometastatische ziekte. Over vijf jaar zou het heel normaal kunnen zijn dat we zowel bèta- als alfastralers in onze apotheek hebben. Het vergt wel nieuwe inzichten in dosimetrie en veiligheid, want alfastralers hebben een ander profiel (meer lokale schade, potentieel andere bijwerkingen). Denk bijvoorbeeld aan meer speekselkliertoxiciteit bij alfastralende PSMA-varianten. De klinische protocollen en best practices zullen zich hierin moeten ontwikkelen, een rol die is weggelegd voor klinisch fysici en nucleair geneeskundigen.

- **Nieuwe targets en indicaties**

Somatostatine en PSMA receptoren waren 'laaghangend fruit'. Deze onderzoekslijn breidt zich nu uit naar andere tumordoelen: fibroblast activation protein (FAP) voor allerlei solide tumoren, gastrin releasing peptide receptor (GRPR) bij borstkanker, integrines bij gliomen, GPC3 bij hepatocellulair carcinoom. Ook wordt gekeken naar radionuclidentherapie buiten oncologie, bijvoorbeeld voor ernstige pijn bij artritis

(radionuclide synoviorthese) of voor bepaalde cardiovasculaire aandoeningen, maar de grootste focus blijft kanker.

- **Integratie in multidisciplinaire zorg**

Met meer beschikbare middelen zal de plek van radionuclidentherapie in behandelprotocollen duidelijker worden. Waar het nu vaak wordt bewaard als "laatste lijn" (bijvoorbeeld Pluvicto pas na uitgebreide hormonale en chemotherapie in gemetastaseerd prostaatacarcinoom), is het goed mogelijk dat het verschuift naar eerdere lijnen. Novartis voert hier actief campagne voor en onderzoekt Pluvicto pre-chemotherapie. Als die studies positief zijn, kan radionuclidentherapie bijvoorbeeld een standaard tweede lijn worden. Ook combinaties worden waarschijnlijk: immuuntherapie plus radioligand om immunogeen celafval te creëren dat het immuunsysteem activeert, of radionuclidentherapie als 'voorbehandeling' om tumoren gevoeliger te maken voor daaropvolgende therapie. Voor de nucleaire geneeskunde betekent dit intensiever en in multidisciplinair verband samenwerken met medische oncologen, urologen, et cetera. In tumorboards zal vaker de vraag komen: "Heeft deze patiënt een target dat we met een radionuclide kunnen behandelen". Het beeld van de nucleair geneeskundige als behandelarts wordt zo steeds normaler naast de rol in diagnostiek.

Conclusie

De markt voor radionuclidentherapie is getransformeerd van een kleine niche tot een dynamisch speelveld waar miljardeninvesteringen plaatsvinden. Grote farmaceutische bedrijven stappen massaal in, gedreven door technologische doorbraken en veelbelovende klinische resultaten. Historisch gezien hebben radiofarmaca een lange weg afgelegd: van de eerste I-131 behandelingen, via mislukkingen als Bexxar, tot de huidige successen Lutathera en Pluvicto. We staan aan het begin van een nieuw tijdperk waarin radionucliden een volwaardig therapeutisch platform vormen naast chemotherapie, immunotherapie en targeted therapy. Voor nucleair geneeskundigen, apothekers en klinisch fysici betekent dit een spannende uitbreiding van het arsenaal, maar ook een verantwoordelijkheid: er voor zorgen dat deze therapieën veilig, effectief en verantwoord in de kliniek worden geïntegreerd. De komende jaren zullen bepalend zijn om beloften waar te maken en uitdagingen het hoofd te bieden, maar de toon is gezet: 'We beleven spannende tijden', aldus een biotech-CEO over de radiofarmaca afdeling, en dat geldt zeker voor iedereen in het vakgebied van nucleaire geneeskunde.

Gebruik van AI

Voor schrijven van dit artikel werd op 30 juli 2025 gebruik gemaakt van OpenAI ChatGPT (model 3o, deep research mode) met de volgende prompt: *"Schrijf een diep onderzoeksrapport in het Nederlands over de ontwikkeling van grote farmaceutische bedrijven die instappen in de radionucliden therapie markt door bijvoorbeeld eigen ontwikkeling of het opkopen van bedrijven die al een ligand / IMP hebben. Betrek hierbij een historische ontwikkeling en de meest recente ontwikkelingen,*

ChatGPT o3

Delen

Schrijf een diep onderzoeksrapport in het Nederlands over de ontwikkeling van grote farmaceutische bedrijven die instappen in de radionucliden therapie markt door bijvoorbeeld eigen ontwikkeling of het opkopen van bedrijven die al een ligand / IMP hebben. Betrek hierbij een historische ontwikkeling en de meest recente ontwikkelingen, evenals een analyse van de markt en toekomstvoorspelling. De lezers van het rapport zijn nucleair geneeskundigen, apothekers en klinisch fysici.

Dank je. Om dit onderzoeksrapport zo relevant mogelijk te maken: zijn er specifieke radionucliden (zoals Lutetium-177, Actinium-225, etc.) of indicaties (zoals prostaatkanker, neuro-endocriene tumoren) waarop je de focus wilt leggen? Of moet het een breed overzicht zijn van alle belangrijke radionucliden en indicaties waar grote farmaceutische bedrijven in investeren?

📄 🗨️ 🗨️ 🗨️ 🗨️ 🗨️

Geen specifieke radionucliden of tracers, gebruik alle therapeutische nucliden. Ook geen specifieke indicaties. Het moet een breed overzicht zijn.

Prima. Ik zal een diepgaand rapport opstellen over hoe grote farmaceutische bedrijven de markt voor radionuclidetherapie betreden, zowel via interne ontwikkeling als via overnames. Dit rapport bevat een historisch overzicht, recente marktontwikkelingen, strategische overnames, een markt- en concurrentieanalyse, en een toekomstvoorspelling. De focus ligt op therapeutische radionucliden zonder beperking tot specifieke tracers of indicaties.

Ik laat je weten zodra het rapport klaar is voor beoordeling.



Research completed in 9m· 18 bronnen· 57 zoekopdrachten

Ontvang een gedetailleerd verslag

+ 🗨️ | 🔍 Onderzoek x 🌐 Bronnen v



evenals een analyse van de markt en toekomstvoorspelling. De lezers van het rapport zijn nucleair geneeskundigen, apothekers en klinisch fysici.” ♦

De bronvermeldingen werden gecontroleerd en gecorrigeerd. De tekst is ingekort en deels handmatig herschreven.

Referenties

1. Ostuni E, Taylor MRG. Commercial and business aspects of alpha radioligand therapeutics. *Front Med* 2023; 9:1070497
2. Manalac T, 5 big pharma push boundaries in radiopharmaceuticals, Biospace 2025. Accessed 30-07-2025 via: <https://www.biospace.com/drug-development/5-big-pharma-push-boundaries-in-radiopharmaceuticals>
3. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Mar;20(3):408-19
4. Miller J. Novartis pushes deeper into nuclear medicine with \$2.1 billion deal. *Reuters.* 2018. Accessed 30-07-2025 via: <https://www.reuters.com/article/world/novartis-pushes-deeper-into-nuclear-medicine-with-21-billion-deal-idUSKCN1MS0HF>
5. Sartor O, de Bono J, Chi KN. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021;385:1091-103
6. Dunleavy K. 2025 forecast: As companies rush to

- radiopharmaceuticals for oncology, what's next?. Fierce Pharma 2025, Accessed 30-07-2025 via: <https://www.fiercepharma.com/pharma/2025-forecast-companies-rush-radiopharmaceuticals-oncology-whats-next>
7. Gibney M. 'Really exciting times': One biotech's view of radiopharma's boom. Biopharma Dive 2024. Accessed 30-07-2025 via: <https://www.biopharmadive.com/news/radiopharmaceuticals-cancer-ratio-therapeutics/727241/>
 8. RM Peter. Going nuclear: radiopharmaceuticals funding sees surge in 2024. Labiotech 2024. Accessed 30-07-2025 via: <https://www.labiotech.eu/in-depth/radiopharmaceutical-market-funding-surge/>
 9. Sartor O, Jiang DM, Smoragiewicz M. LBA65 efficacy of 177Lu-PNT2002 in PSMA-positive mCPRC following progression on an androgen-receptor pathway inhibitor (ARPI) (SPLASH). Annals of Oncology 2025; 35: S1254-5
 10. Merck and Orion. Announce Mutual Exercise of Option Providing Merck Global Exclusive Rights to Opevesostat, an Investigational CYP11A1 Inhibitor, for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Merck News. Release 2024. Accessed via: <https://www.merck.com/news/merck-and-orion-announce-mutual-exercise-of-option-providing-merck-global-exclusive-rights-to-opevesostat-an-investigational-cyp11a1-inhibitor-for-the-treatment-of-metastatic-castration-resistant-pr/>
 11. Smith J. The challenges of developing radiopharmaceuticals for cancer. Labiotech 2022. Accessed 30-07-2025 via: <https://www.labiotech.eu/interview/itm-group-radiopharmaceuticals/>