Achtergrondanalyse ten behoeve van de besluitvorming over de PALLAS-reactor

Inhoudsopgave

Inleiding 4

Hoofdstuk 1: Huidig isotopenlandschap 5
1.1 Het belang van medische isotopen voor de patiënt 5
1.2 Productieketen medische isotopen 6
1.3 Kennisinfrastructuur in Nederland 9
1.4 Markt en overheid in relatie tot nucleaire geneesmiddelen 11

Hoofdstuk 2: Uitdagingen voor de toekomstige voorzieningszekerheid 13
2.1 Ontwikkelingen in vraag en aanbod van medische isotopen 13
2.2 Het strategische belang van productie in Europa 14
2.3 Overheidsinterventies noodzakelijk bij reactoren 15
2.4 Opties om voorzieningszekerheid te borgen 17
2.5 Wat kan Nederland doen? 17
2.6 Duidelijk kabinetsbesluit is urgent 17

Hoofdstuk 3: Bouw van een nieuwe reactor in Nederland 19
3.1 Inleiding 19
3.2 Investeringsvoorstel NRG|PALLAS 19
3.2.1 Oprichting NRG|PALLAS als beleidsdeelneming 19
3.2.2 De opzet en scope van NRG|PALLAS 20
3.2.3 De planning van het project 20
3.2.4 De financiën van het project (kosten, opbrengsten, dekking) 21
3.2.5 Risico's van het project 23
3.2.6 Projectbeheersing (mede t.a.v. de eerder geschetste risico's) 24

Hoofdstuk 4: Afbouwen reactor; maatschappelijke gevolgen en kosten(besparingen) 26
4.1 Inleiding 26
4.2 Maatschappelijke gevolgen 26
4.2.1 Gevolgen voor de beschikbaarheid van medische isotopen in Europa 26
4.2.2 Gevolgen voor de Nederlandse patiënt en de kosten van nucleaire geneesmiddelen 27
4.2.3 Gevolgen natuur, milieu en omgeving 27
4.2.4 Gevolgen nucleaire kennisinfrastructuur en werkgelegenheid 27
4.3 Kosten en kostenbesparingen 27
4.4 Geen oplossingsrichting: over 3-5 jaar alsnog beslissen 28

Hoofdstuk 5: Het 0-scenario 30
5.1 Inleiding 30
5.2 Situatieschets: in 2030 wordt de HFR stilgezet 30
5.3 Handelingsopties 31
5.3.1 Verlengen levensduur HFR 31
5.3.2 Meer inzet van cyclotron-geproduceerde isotopen en PET scans 31
5.3.3 Alternatieve productiemethoden monitoren en indien mogelijk beïnvloeden 31
5.3.4 Europese dialoog en stimuleren andere EU reactor-initiatieven 32
5.3.5 HOR Delft inzetten voor innovatie en fase 1 onderzoek 32

Hoofdstuk 6: Conclusie 33

Afkortingenlijst: 34
Definitielijst: 35
Bronnenlijst: 37

Bijlagen 38
1. Tijdslijn besluitvorming tot op heden
2. Eindrapport van de speciaal gezant voor medische isotopen (2022)
3. Rapport Reactor Instituut Delft (2022) - Rapport 177Lu productie met de Shine technologie
4. Gespreksverslagen stakeholdertafel voorzieningszekerheid medische isotopen (2022)
5. Rapport Technopolis Group (2022) - Medical isotope production using local cyclotrons - A comparative study between Denmark and the Netherlands

Ten behoeve van de totstandkoming van deze analyse zijn de volgende additionele documenten gebruikt die vanwege de bedrijfsvertrouwelijke informatie die zij bevatten niet openbaar gemaakt worden:

Investor document NRG|PALLAS
Adviezen externen
   a. Review MACE 2022
   b. Integraal advies KPMG 2022
Financieringsovereenkomsten
   a. Concept Credit Agreement Term Sheet juni 2022
   b. Concept Equity Contribution Agreement juni 2022

Inleiding

Nederland is marktleider in de voorzieningszekerheid van medische isotopen. Dagelijks zijn er vele duizenden patiënten voor hun diagnose of behandeling afhankelijk van de medische isotopen, die geproduceerd worden in de Hoge Flux Reactor (HFR) in Petten. Het gaat om patiënten met ernstige aandoeningen, zoals verschillende vormen van kanker, hart- en vaatziekten, neurologische ziekten, nierziekten, infectieziekten of andere ernstig chronische aandoeningen.

De kernreactor in Petten is wereldwijd een van de grootste spelers. De HFR voorziet in 60 tot 70% van de huidige Europese en 30% van de wereldwijde vraag naar medische isotopen. De reactor is zestig jaar oud en aan vervanging toe. Hiervoor is in 2013 de Stichting Voorbereiding PALLAS-reactor (PALLAS) opgericht, die van de provincie Noord-Holland en de Staat leningen heeft ontvangen voor de voorbereiding op de bouw van een nieuwe reactor. Hierbij was aanvankelijk het uitgangspunt dat PALLAS op weg geholpen werd om zich uiteindelijk te ontwikkelen tot een privaat gefinancierd initiatief. Inmiddels blijkt private financiering niet haalbaar te zijn vanwege een mix van risico's die samenhangen met een groot, complex (nucleair) bouwproject in combinatie met nog onzekere omzetverwachtingen uit de toekomstige verkoop van medische isotopen. Private partijen waren alleen geïnteresseerd als de Staat onevenredig veel risico's af zou dekken. Dit betekent dat het politieke besluit zich nu concentreert op de vraag of de Staat een publieke investering in PALLAS, in vorm van een nog op te richten beleidsdeelneming, wil aangaan. Dit vraagt om een zorgvuldige weging van verschillende publieke belangen die gediend zijn met een nieuwe reactor en de risico's die samenhangen met een nucleair bouwproject van deze omvang.

Een beslissing over het al dan niet bouwen van een nieuwe reactor in Petten is urgent. Meerdere Europese kernreactoren gaan in de nabije toekomst sluiten en het kost grofweg 10-15 jaar om een nieuwe reactor te ontwikkelen én te bouwen. Zolang er nog geen besluit is genomen, houden andere Europese landen een afwachtende houding aan om zelf te investeren in een reactor die zich focust op de productie van medische isotopen. Deze partijen gaan er immers vanuit dat de PALLAS-reactor tegemoet zal komen aan de Europese behoefte aan isotopen.

De voorliggende analyse belicht de verschillende afwegingen en elementen die een rol spelen in de besluitvorming. De toeleveringsketen van medische isotopen is complex, met veel spelers en onderlinge afhankelijkheden. Dit zal in het eerste hoofdstuk worden toegelicht. Ook de waarde, die het huidige isotopenlandschap heeft op het gebied van kennis en economie, wordt omschreven en waar mogelijk gekwantificeerd. In het tweede hoofdstuk wordt ingegaan op de maatschappelijke uitdaging ten aanzien van de toekomstige voorziening van medische isotopen op basis van diverse (Europese) studies. In het derde hoofdstuk wordt geschetst wat het betekent als Nederland besluit haar leidende rol te continueren in de toekomstige voorzieningszekerheid van medische isotopen. Dit hoofdstuk bevat een omschrijving van het PALLAS-project als beleidsdeelneming en gaat in op kosten, kansen en risico's. In het vierde hoofdstuk wordt geschetst wat de gevolgen zijn als ervoor gekozen wordt het PALLAS-project te beëindigen. In hoofdstuk vijf worden verschillende beleidsopties verkend om op alternatieve wijze de voorzieningszekerheid van medische isotopen te borgen. In het laatste hoofdstuk is een conclusie op hoofdlijnen opgenomen.

Nadere toelichting op de afkortingen en de gebruikte terminologie zijn aan het einde van de achtergrondanalyse bijgevoegd.

Hoofdstuk 1: Huidig isotopenlandschap

Hoofdpunten:

- Medische isotopen spelen een steeds belangrijkere rol in de diagnose en behandeling van patiënten. De vraag naar medische isotopen voor nieuwe (kanker)therapieën zal sterk stijgen;
- Een groot deel van de leveringsketen voor medische isotopen bevindt zich in Nederland waardoor patiënten kunnen profiteren van snelle toegang tot (innovatieve) behandelingen met medische isotopen;
- Met de HFR is Nederland een wereldwijde marktleider, die voorziet in 60-70% van de Europese en 30% van de wereldwijde behoefte;
- De aanwezige infrastructuur in Nederland zorgt ook voor een brede nucleaire kennisbasis, die op het moment in heel Europa onder druk staat.

1.1 Het belang van medische isotopen voor de patiënt

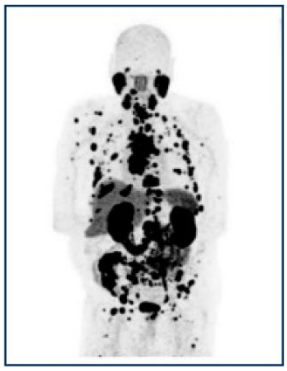
Medische isotopen zijn radioactieve stoffen die worden gebruikt voor de diagnose van ziekten en voor de behandeling van verschillende aandoeningen, zoals prostaat-, schildklier-, of longkanker. Isotopen voor behandeling van ziekten worden therapeutische isotopen genoemd. Deze vormen nu een beperkt aandeel van de totale isotopenmarkt, maar er worden momenteel veel nieuwe therapieën ontwikkeld, met name op het gebied van kanker. Therapeutische isotopen bieden bij uitstek de mogelijkheid tot gerichte en gepersonaliseerde behandeling (zie BOX I en figuur 1). De gecombineerde aanpak van diagnose en behandeling, zogeheten *theranostics*, maakt het mogelijk het ziektebeeld te diagnosticeren, de tumorcellen en eventuele uitzaaiingen zeer nauwkeurig te lokaliseren, en deze cellen vervolgens inwendig doelgericht met straling te vernietigen. Deze aanpak kan het aantal behandelingen per patiënt reduceren en kent doorgaans minder schadelijke bijwerkingen dan bestaande behandelmethoden, zoals chemotherapie en externe bestraling (radiotherapie). Nederland behoort tot de top drie landen met klinische trials op het gebied van therapeutische medische isotopen. Daardoor hebben Nederlandse patiënten toegang tot de meest innovatieve (en experimentele) behandelingen. Voor een verder uitbehandelde kankerpatiënt kan dit soms het verschil maken tussen een levensverwachting van weken of een levensverwachting van jaren, met bovendien een betere kwaliteit van leven.

Met behulp van diagnostische isotopen worden scans gemaakt van het lichaam, waarmee ziektebeelden worden vastgesteld of uitgesloten en de functie van organen kan worden beoordeeld. Door gebruik te maken van diagnostische isotopen, kan bijvoorbeeld pre-screening plaatsvinden, alvorens de keuze gemaakt wordt om een (dure) therapie te starten. Zo wordt met behulp van medische isotopen beoordeeld hoe kansrijk immunotherapie is. Op deze manier worden mensen niet onnodig blootgesteld aan een behandeling en eventuele nare bijwerkingen en dragen medische isotopen bij aan het doelmatig inzetten van middelen. Binnen de diagnostiek is technetium-99m/molybdeen-99 veruit de meest gebruikte isotoop.

BOX I: Nieuwe perspectieven voor prostaatkanker patiënten

Prostaatkanker is de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen. Ongeveer een op de tien mannen krijgt ooit in zijn leven prostaatkanker. In Nederland is het aantal nieuwe patiënten met prostaatkanker jaarlijks ongeveer 13.500. Elk jaar sterven in Nederland 3.000 patiënten hieraan. Waar de behandeling vroeger bestond uit chirurgie en radiotherapie, is er nu een scala aan behandelingsopties bijgekomen, waarbij ook de diagnostiek is verbeterd. Daardoor kan er veel beter patiëntgerichte zorg geleverd worden. Desondanks zijn de bijwerkingen niet mild en uiteindelijk komt de kanker terug. De komst van gerichte nucleaire therapie voor uitgezaaide prostaatkanker zorgt voor een significante levensverlenging met behoud van kwaliteit van leven. De kankercellen worden gerichter aangepakt, waarbij de bijwerkingen beperkt blijven. Scans laten indrukwekkende resultaten zien. Artsen die patiënten onder behandeling hadden, konden de resultaten in eerste instantie soms bijna niet geloven. Zij zagen hun patiënten zienderogen opknappen. De innovatie op gebied van nucleaire therapie neemt toe. Hierdoor komt genezing dichterbij, niet alleen voor prostaatkanker, maar ook voor andere kankersoorten.

Figuur 1: Lutetium-177-PSMA-617 behandeling van prostaatkanker



PET/CT scan (met gallium-68-PSMA-11) voor behandeling: veel uitzaaiingen door het lichaam

PET/CT scan na twee behandelingen met Lu-177-PSMA-617: afname van uitzaaiingen door het lichaam

PET/CT scan na vier behandelingen met Lu-177-PSMA-617: verdere afname van uitzaaiingen door het lichaam

1.2 Productieketen medische isotopen

Isotopen voor medische toepassing kennen zeer complexe toeleveringsketens. Er moet rekening worden gehouden met een internationaal speelveld en met nationale en Europese wet- en regelgeving op het gebied van straling, nucleaire veiligheid, radioactief afval en geneesmiddelen. De toeleveringsketens verschillen per isotoop vanwege unieke karakteristieken, zoals halfwaardetijd, productieproces, type straling, chemische en fysische eigenschappen. Bij iedere specifieke leveringsketen zijn verschillende internationale spelers en ketenpartners betrokken, maar op hoofdlijnen wordt, na het verkrijgen van bronmateriaal, dezelfde keten doorlopen:

1. Het verrijken van bronmateriaal, zoals uranium-235 (verrijkingsfaciliteit);
2. Het bronmateriaal (indien nodig) geschikt maken voor bestraling;
3. Het bestralen van het bronmateriaal (kernreactoren of deeltjesversnellers);
4. Het radiochemisch scheiden en zuiveren van de gewenste isotopen uit het bestraalde materiaal (*hotcell* laboratorium/verwerkingsfaciliteit);
5. Het radiofarmaceutisch proces dat zeker stelt dat de isotopen en het daarop gebaseerde farmaceutische product voldoen aan de kwaliteitseisen voor toepassing in de patiënt (farmaceutisch bedrijf of ziekenhuisapotheker);
6. Behandeling van de patiënt in het ziekenhuis met het farmaceutisch product dat het medische isotoop bevat.

Nederland speelt een centrale rol in deze keten en draagt daarmee bij aan wereldwijde voorzieningszekerheid van medische isotopen (zie figuur 2). Vanaf stap 3 bevindt de gehele keten zich in Nederland. Voor het verrijken van sommige stabiele isotopen als bronmateriaal speelt bovendien verrijkingsfaciliteit Urenco een rol (stap 1). Voor alle bovengenoemde stappen in de keten geldt dat deze goed op elkaar moeten zijn afgestemd. Betrouwbare transportlijnen zijn erg belangrijk, omdat het product als gevolg van radioactief verval maar kort houdbaar is. De isotopen worden verkocht aan verschillende farmaceutische bedrijven die er een geregistreerd half- of eindproduct van maken, dat wordt geleverd aan ziekenhuizen, of direct aan ziekenhuisapotheken.

Ziekenhuisapothekers mogen zelf ook nucleaire geneesmiddelen bereiden (apotheekbereiding, stap 5). Dit mag niet ongelimiteerd. Bereiding gebeurt bijvoorbeeld als er geen geregistreerd product beschikbaar is of vergoed wordt. Bereiding moet in de eigen ziekenhuisapotheek plaatsvinden voor de eigen patiëntenpopulatie. Dit is om de veiligheid te garanderen en om grootschalige inbreuk op octrooien te voorkomen. De Inspectie Gezondheid en Jeugd (IGJ) houdt toezicht op de naleving van de regels voor apotheekbereidingen.

Figuur 2: Huidige keten diagnostische isotoop molybdeen-99/technetium-99m in Europa en Nederland

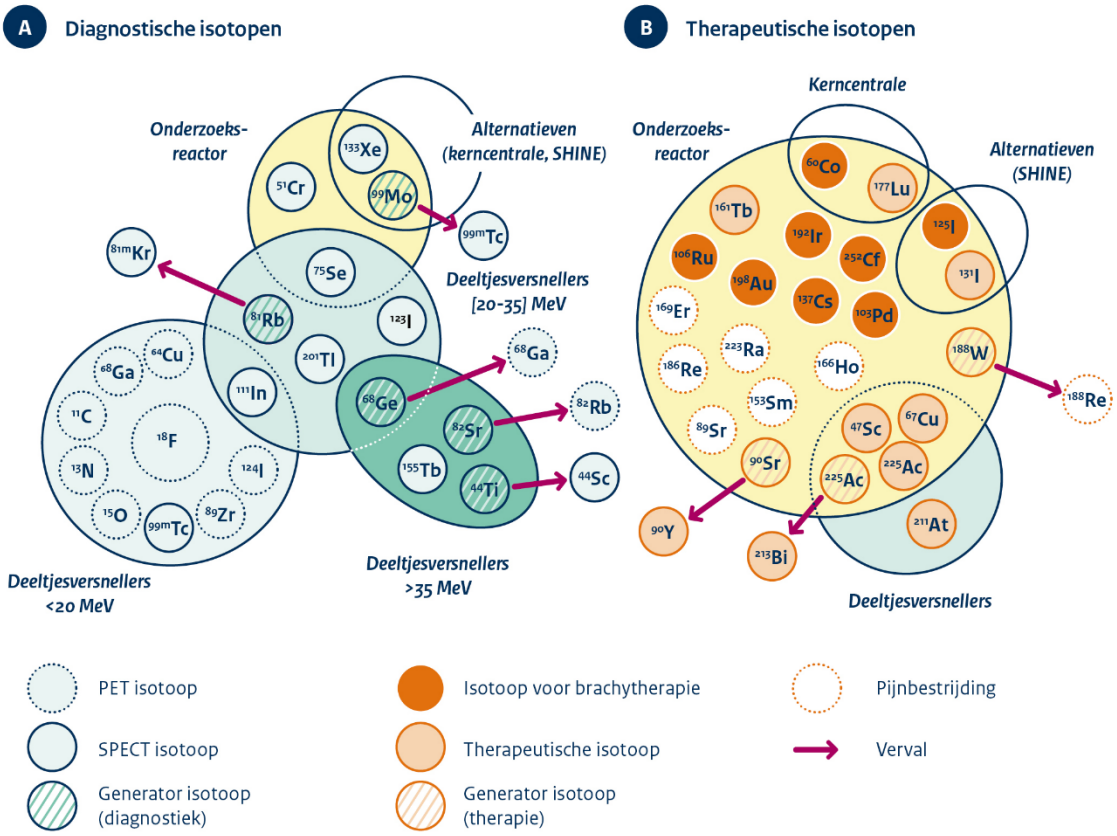
Europese ketenpartners	4 productiereactoren in Europa	2 processing locaties in Europa	~5 Europese locaties	Direct bij ziekenhuizen of gecentraliseerd	Gelabeld technetium-99m voor SPECT diagnostiek
Nederlandse ketenpartners	Hoge Flux Reactor (HFR) produceert voor 30% wereldmarkt 70% Europese markt	MPF Curium (Petten) verwerkt molybdeen-99 uit HFR, BR-2 & MARIA reactoren >30% wereldmarkt	Curium maakt en vervoert 120.000 molybdeen-99 generatoren per jaar	Technetium-99m uit generator 'gemolken' en gelabeld	320.000 scans per jaar in Nederland

Nederland marktleider
De rol die Nederland speelt in de productieketen van het meest gebruikte diagnostische isotoop molybdeen-99, wordt inzichtelijk gemaakt in figuur 2. De HFR produceert ca. 60-70% van de Europese en 30% van de wereldwijde behoefte aan molybdeen-99 (stap 3). Dit molybdeen-99 wordt in Petten ook verwerkt tot producten, in de molybdeen processing faciliteit (stap 4), door farmaceut Curium. Curium levert radio-farmaceutische producten aan meer dan 6.000 klanten in meer dan 60 landen wereldwijd (stap 5). Er is momenteel voldoende productie van molybdeen-99 in reactoren om in de behoefte van de wereldmarkt te kunnen voorzien. Daarnaast speelt de HFR ook een belangrijke rol in de productie van therapeutische isotopen en levert ongeveer 10-15% van de wereldwijde vraag.

Stand der techniek
In de studie van NucAdvisor[1], die is uitgevoerd in opdracht van de Europese Commissie, is onderzocht via welke industriële methoden alle medische isotopen nu geproduceerd worden (zie figuur 3). Medische isotopen kunnen worden geproduceerd in deeltjesversnellers, zoals cyclotrons, in reactoren, of door middel van complexe versneller technieken. Niet elke medische isotoop die met een reactor wordt geproduceerd, kan ook door een cyclotron worden gemaakt. Andersom geldt dit ook. Dit hangt af van de stand der techniek, de efficiëntie van de methode en natuurkundige wetmatigheden die dicteren of het überhaupt mogelijk is de ene of andere techniek in te zetten. In de huidige praktijk geldt dat de meest gebruikte therapeutische en diagnostische isotopen (bijvoorbeeld ten behoeve van SPECT scans) in reactoren geproduceerd worden (zie gele cirkels in figuur 3A en B). Deze reactor-geproduceerde isotopen hebben een langere halfwaardetijd, wat transport over de hele wereld mogelijk maakt. Daardoor kan een beperkt aantal reactoren voldoen aan de wereldwijde vraag.

Diagnostische isotopen, ten behoeve van PET scans, hebben een korte halfwaardetijd en worden voornamelijk door cyclotrons nabij ziekenhuizen geproduceerd (zie groene cirkels in figuur 3A en B). De meest gebruikte cyclotron-geproduceerde isotoop, fluor-18, heeft een halfwaardetijd van slechts twee uur. Deze kan daarom alleen over korte afstanden worden vervoerd.

Figuur 3: Industriële productiemethoden medische isotopen



Gele vlakken betreffen isotopen die in een onderzoeksreactor geproduceerd worden. Groene vlakken betreffen de isotopen die met deeltjesversnellers geproduceerd worden. De transparante cirkels betreffen de productie in kerncentrales buiten Europa en de productie via alternatieve technologieën.
NB: SHINE heeft de intentie om in de toekomst lutetium-177 (^{177}Lu) te produceren. Deze claim is technologisch gevalideerd door het Reactorinstituut Delft (bijlage 3). Dit is nog niet verwerkt in deze figuur, waarvan de bron NucAdvisor is[1].

Nieuwe complexe deeltjesversneller technologieën zijn in ontwikkeling en werken aan grootschalige productie van langer levende isotopen, zoals molybdeen-99, xenon-133 en jodium-131.[1] Voorbeelden van innovatieve marktspelers zijn het Amerikaanse SHINE (met een beoogde Europese productievestiging in Veendam) en het Belgische SMART (voorheen het Nederlandse *Lighthouse*). Beide claimen een technologie voor molybdeen-99 productie te hebben ontwikkeld die minder radioactief afval produceert dan een kernreactor. SHINE streeft ernaar vanaf 2024 in de Verenigde Staten (VS) en vanaf 2026 in de Europese Unie (EU) commercieel te produceren, voor SMART is dat onduidelijk. SHINE geeft aan in de toekomst ook het therapeutische isotoop lutetium-177 te willen gaan produceren. Het Reactorinstituut Delft (RID) heeft de technologische haalbaarheid onderzocht (zie bijlage 3) en constateert dat het productieproces weliswaar minder efficiënt is dan dat in een reactor, maar dit elders in de keten gecompenseerd kan worden. Commercieel gezien zal de totale verwerkingstijd voor en na bestraling wel invloed hebben op de totale productiekosten en daarmee de toekomstige prijsstelling. Relevant is dat SHINE uitgaat van eigen verrijkingscapaciteit, waardoor er geen afhankelijkheden zijn van verrijkers zoals Urenco of Russische calutrons. Ten algemene geeft het RID en andere ketenpartners aan dat een combinatie van technologieën (zowel reactor als deeltjesversnellers) de beste garanties geeft op voorzieningszekerheid van isotopen in de toekomst (zie bijlage 3 en 4). Dit sluit aan bij Europese studies.[1,2]

Voor lutetium-177 geldt dat deze ook door een bepaald type kernenergiecentrale (CANDU-centrale) kan worden geproduceerd. Hieraan wordt gewerkt in Canada. In Europa staan twee van dit type kernenergiecentrales in Roemenië. Deze zullen naar verwachting echter geen lutetium-177 gaan produceren. De eigenaar van deze centrales heeft aangeven het opwekken van elektriciteit als prioriteit te zien en niet het risico te willen lopen dat dit verstoord raakt door de productie van isotopen.[1]

Radioactief afval
Bij de productie van medische isotopen met cyclotrons, reactoren of door middel van complexe versneller technieken ontstaat radioactief afval. De hoeveelheid aan afval die door een reactor wordt geproduceerd is groter dan de hoeveelheid die vrijkomt bij andere technologieën. Daar staan echter grotere volumes aan medische isotopen tegenover. In Nederland is het wettelijk geregeld dat radioactief afval naar de Centrale Organisatie Voor Radioactief Afval (COVRA) moet worden afgevoerd. De kosten, die de COVRA maakt voor het verzamelen, verwerken en opslaan van radioactief afval, worden in rekening gebracht bij de producent van het radioactief afval. Hier geldt dus 'de vervuiler betaalt'. De COVRA is bezig met het uitbreiden van de opslagcapaciteit en heeft in haar plannen rekening gehouden met het afval dat eventueel door de PALLAS-reactor (gedurende de hele levensduur) wordt geproduceerd. Daarmee is er in de toekomst voldoende opslagcapaciteit voor het radioactief afval dat vrijkomt bij de productie van medische isotopen.

Productie industriële isotopen
De neutronenflux van reactoren wordt ook gebruikt om ingekapselde industriële isotopen te maken. Voorbeelden van toepassingen van industriële isotopen betreffen sterilisatie van bloed, havens uitbaggeren, automatisch uitvullen van flesjes, wegdekcontrole of om drinkwaterkwaliteit te controleren. De markt voor industriële isotopen en de afhankelijkheden die deze kennen, zijn ook meegenomen in de analyse van NucAdvisor[1], maar zijn hier buiten de directe scope gelaten. Belangrijk om te weten is dat Nederland ook hier een rol vervult, waarbij Urenco stabiele isotopen levert, die de HFR vervolgens bestraalt voor industriële toepassingen.

1.3 Kennisinfrastructuur in Nederland

De hierboven beschreven fysieke infrastructuur kan niet bestaan zonder een brede kennisbasis. Uit onderzoek, in opdracht van de Autoriteit Nucleaire Veiligheid en Stralingsbescherming (ANVS), komt naar voren dat de huidige nucleaire kennisbasis in Nederland onder druk staat.[3] Eerder werden in een rapport van Technopolis (2016) vergelijkbare conclusies getrokken.[4] Er werd gesteld dat in Nederland de gehele waardeketen, van het voorbewerken van brandstof (uranium-235) tot het opslaan van radioactief afval, is vertegenwoordigd. Maar de nucleaire kennisinfrastructuur werd ook als kwetsbaar omschreven, omdat er vaak maar één of enkele organisaties of bedrijven actief zijn in de verschillende schakels van de waardeketen.[4] Hieronder wordt specifiek ingegaan op de kennisinfrastructuur voor het domein medisch en niet-medisch (waaronder het energiedomein).

Medisch
Nederland is sterk ontwikkeld op het gebied van nucleaire geneeskunde (figuur 4). Naast Curium zijn in Nederland ook andere farmaceuten, zoals Quirem, IDB (onderdeel van Novartis) en GE Healthcare, actief op het gebied van medische isotopen. Deze producten worden in Nederlandse ziekenhuizen zeer algemeen toegepast: per jaar verrichten 67 ziekenhuizen ongeveer 400.000 diagnostische scans en 6.800 therapeutische behandelingen met medische isotopen. Doordat innovaties in Nederland plaatsvinden, kunnen Nederlandse patiënten ook toegang krijgen tot de nieuwste en meest innovatieve (en experimentele) behandelingen. Een voorbeeld hiervan is de behandeling met lutetium-177 voor neuro-endocriene tumoren. Deze vindt zijn oorsprong in het toenmalige Dijkzicht Ziekenhuis (nu Erasmus MC) (zie BOX II). Ook loopt er op dit moment een klinische studie in het Prinses Máxima Centrum naar de inzet van *theranostics* bij kinderen met een neuroblastoom, een zeldzaam type tumor. Overal in Nederland treffen patiënten gespecialiseerde nucleair geneeskundigen aan die uitstekend aangesloten zijn op de meest innovatieve ontwikkelingen in hun vakgebied. Dit zijn verworvenheden van de huidige Nederlandse nucleaire topsector.

Aantrekkelijke vestigingsplaats
De aanwezigheid van Urenco, de HFR, de Hoger Onderwijs Reactor (HOR), nucleaire farmaceuten, cyclotrons, technische universiteiten, hoogwaardige (academisch) medische centra en de *European Medicines Agency* (EMA) maakt Nederland een aantrekkelijke vestigingsplaats. Om die reden heeft het Amerikaanse SHINE ook voor Nederland (Veendam) gekozen als vestigingsplaats voor hun tweede Europese productiefaciliteit. SHINE kan in de toekomst ook een bijdrage aan de kennisinfrastructuur leveren, dankzij de innovatieve techniek en de samenwerking die ze willen aangaan met onder meer het Universitair Medisch Centrum Groningen en Rijksuniversiteit Groningen.

BOX II: Marktontwikkelingen therapeutische isotoop, casus lutetium-177

Begin jaren '90 wordt lutetium-177 als eerste toegepast in het toenmalige Dijkzicht ziekenhuis (nu Erasmus MC) voor patiënten met neuro-endocriene tumoren (NET). Deze tumoren kunnen op meerdere plaatsen in het lichaam ontstaan, zoals in de maag, lever of alvleesklier. Het zijn langzaam groeiende tumoren en op het moment van het stellen van de diagnose is genezing vaak al niet meer mogelijk. Het middel is na een serie van overnames uiteindelijk opgekocht door Novartis, die het onder de naam Lutathera® op de markt brengt. Vanwege de hoge prijs wordt Lutathera® niet vergoed in Nederland. Patiënten kunnen het medicijn desondanks wel krijgen, omdat er in Nederland een apotheekbereiding beschikbaar is, die wordt vergoed tegen aanzienlijk lagere kosten.

Lutetium-177 is ook veelbelovend voor de behandeling van andere vormen van kanker. Het biotechbedrijf Endocyte, dat werkte aan het medicijn lutetium-PSMA voor patiënten met uitgezaaide prostaatkanker, is overgenomen door Novartis. Novartis heeft door middel van een fase III studie laten zien dat lutetium 177-PSMA-617 effectief is. In maart 2022 is het geneesmiddel geregistreerd in de VS, met een lijstprijs van $ 42.500 per toediening (4-6 giften per patiënt). Het geneesmiddel zit momenteel in het Europese registratietraject. Met een verwachte impact in Nederland van € 550 miljoen per jaar is het geneesmiddel aangeduid als sluiskandidaat. Mogelijk vinden er nog onderhandelingen over de prijs plaats.

Novartis heeft inmiddels een grote invloed op bepaalde farmaceutische verwerkingen van lutetium-177. Daarnaast heeft Novartis ook de toevoer van halffabricaten voor apotheekbereidingen in handen.

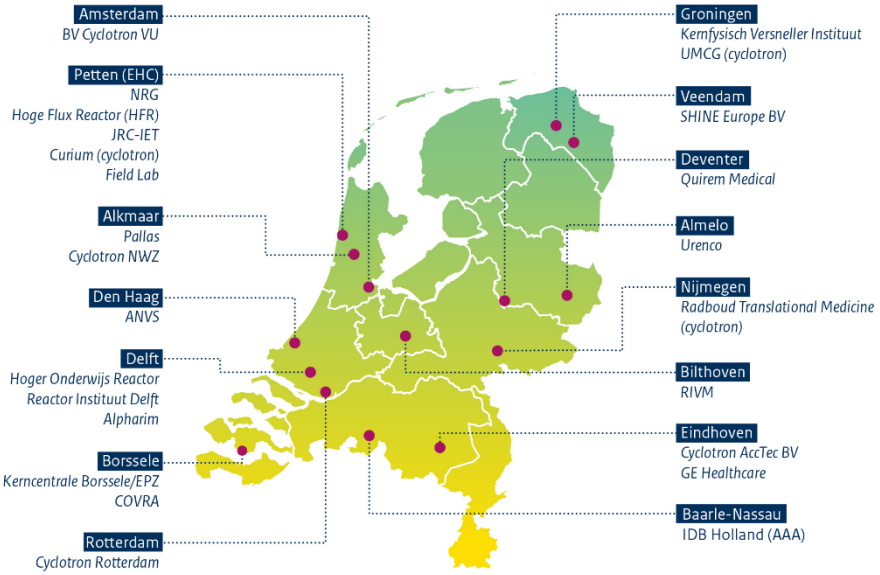
De apotheekbereiding van een vergelijkbaar middel, met een net andere variant van het PSMA-617 eiwit (PSMA I&T), is door de zorgverzekeraars positief beoordeeld en behoort sinds 1 augustus 2021 tot vergoede zorg met een door de Nederlandse Zorgautoriteit (NZa) vastgestelde prestatie. In november 2021 is het Antoni van Leeuwenhoek gestart met het aanbieden van de apotheekbereiding. Er wordt gewerkt aan het uitbreiden van het aantal behandelkamers, die vanwege het gebruik van radioactieve stoffen aan strenge eisen moeten voldoen. Momenteel bieden drie ziekenhuizen deze apotheekbereiding aan en meerdere ziekenhuizen zullen dit jaar volgen. Het potentieel aantal Nederlandse patiënten die in aanmerking komt voor deze behandeling wordt geschat op ongeveer 5.000 per jaar. Momenteel zitten er veel lutetium-177 gebaseerde therapieën in de pijplijn, met 65 actieve klinische trials waar Nederland bij 14 studies betrokken is.[5]

Niet-medisch
In het onderzoek van Technopolis (2016)[4] worden, naast medisch, nog een drietal andere domeinen onderscheiden binnen de kennisinfrastructuur:

- Materiaalkunde: werkzaamheden op het gebied van nieuwe of verbeterde materialen, materiaalkarakterisering of materiaaltests voor diverse toepassingen;
- Energie: werkzaamheden op het gebied van kernenergie, nieuwe reactoren en reactorprocessen in kerncentrales;
- Omgang met nucleaire materialen en installaties: onderzoek en diensten op het gebied van stralingshygiëne/-bescherming, afvalverwerking en (eind)berging.

Samen met andere kennisinstituten, zoals TU Delft en het RIVM, speelt de *Nuclear Research and Consultancy Group* (NRG) een rol in de Nederlandse (en internationale) nucleaire kennisinfrastructuur en draagt daarmee bij aan versterking van de innovatie –en concurrentiekracht van Nederland. Als exploitant van de HFR in Petten voert NRG nucleair onderzoek uit voor de Nederlandse overheid. Zo is NRG sinds 2014 betrokken bij onderzoek naar de ontwikkeling van gesmolten zout technologie, waarbij thorium als brandstof wordt gebruikt. Deze technologie vormt de basis voor de ontwikkeling van een Generatie IV reactor. Recent heeft provincie Noord-Brabant hiervoor financiering beschikbaar gesteld (voor het NWO-instituut Differ, de NRG-spin out Thorizon, TU/e en TU Delft). Naast het toegepast onderzoek in de HFR, vindt er fundamenteel onderzoek binnen het energiedomein plaats in de HOR. Nederland heeft een goede positie en inbedding in internationale organisaties als de OECD-NEA, het IAEA, Euratom en in consortia van Europese kaderprogramma's voor onderzoek en innovatie.

Figuur 4: Nucleaire en medische isotopen ketenpartners in Nederland



1.4 Markt en overheid in relatie tot nucleaire geneesmiddelen

In het Nederlandse systeem van gereguleerde marktwerking zijn farmaceutische bedrijven primair verantwoordelijk voor een veilige productie en een betrouwbare levering. De ziekenhuizen en zorgverzekeraars zijn primair verantwoordelijk voor voldoende inkoop, de prijs die hiervoor betaald wordt en de kwaliteit van zorg aan de patiënt. De overheid bewaakt het stelsel en houdt toezicht. In de reguliere geneesmiddelenmarkt is de verplichte opbouw van veiligheidsvoorraden door fabrikanten, groothandels en apotheken bijvoorbeeld bedoeld om de voorzieningszekerheid van geneesmiddelen in Nederland te versterken. Als we over de voorzieningszekerheid van geneesmiddelen spreken, dan spreken we dus over een stelselverantwoordelijkheid en niet over een primaire inkoopverantwoordelijkheid van de Nederlandse overheid. Dit geldt ook voor medische isotopen.

Wat medische isotopen uniek maakt, is dat er geen voorraden kunnen worden aangelegd. Wat betreft voorzieningszekerheid is de productiecapaciteit en locatie van medische isotopen voor de overheid dus belangrijker dan die van andere geneesmiddelen. Een ander uniek aspect is dat een aantal schakels van de huidige totale productieketen van belangrijke medische isotopen in handen is van (semi-)publieke partijen. Op dit moment is Europa voor de brandstof voor de reactoren en voor het verkrijgen en verrijken van het bronmateriaal (stap 1) voor bepaalde stabiele isotopen afhankelijk van statelijke actoren, zoals de VS en Rusland. Urenco, dat ook stabiele isotopen verrijkt, is een privaat bedrijf, waarvan de aandelen voor twee derde in publieke handen zijn. Alle Europese kernreactoren, waarin bronmateriaal wordt bestraald, zijn ook in publieke handen. De HFR is eigendom van de Europese Commissie. De exploitatie van de reactor gebeurt door NRG, een stichting, die voor bepaalde onderzoeksactiviteiten een overheidssubsidie ontvangt. De HOR is eigendom van de TU Delft.

Verder in de productieketen domineren private spelers en is de publieke betrokkenheid juist beperkt. Dit heeft met historische ontwikkelingen te maken. Omdat productie van isotopen voor medische toepassing ontstaan is als een ‘bijproduct’, van door overheden gesubsidieerde onderzoeksreactoren die met name energie- en materiaalonderzoek uitvoerden, werd niet de werkelijke kostprijs van medische isotopen in rekening gebracht bij de klant, de farmaceuten. De overheden hebben zich de afgelopen jaren ingezet voor een betere werking van de markt voor medische isotopen met als doel om te komen tot een prijs voor het bestralen van isotopen die

kostendekkend is voor de reactor (*full cost recovery*[i]). Deze inzet heeft tot hogere prijzen geleid. Dit geldt voor de wereldwijde markt.

Van oudsher is de eindprijs en vergoeding van het meest gebruikte diagnostische isotoop molybdeen-99 voor SPECT diagnostiek vrij laag. Nieuwe therapeutische behandelingen kennen veel hogere prijzen (zie BOX II), maar de productiekosten van het isotoop zijn hierbij evenmin bepalend. Leidend voor de marktprijs van deze gepatenteerde geneesmiddelen is wat de waarde hiervan is voor de maatschappij. In de prijsopbouw zijn intellectueel eigendom, ontwikkel- en registratiekosten, productiekosten, marktexclusiviteit, kapitaalkosten en winstmarges bepalend. Op de prijsstelling van het nucleaire geneesmiddel heeft de overheid geen invloed, alleen op de toelating van hele dure geneesmiddelen tot het verzekerde pakket (de sluis en de financiële arrangementen).

[i] De overheid hanteert als uitgangspunt dat de investering in het PALLAS-programma wordt terugbetaald. Zodoende zal PALLAS voldoen aan het *full cost recovery* principe. De *businesscas*e van de PALLAS-reactor is hierop doorgerekend door KPMG.

Hoofdstuk 2: Uitdagingen voor de toekomstige voorzieningszekerheid

Hoofdpunten:

- Zonder vernieuwing van de verouderde Europese productiecapaciteit wordt de EU afhankelijk van landen buiten Europa;
- Productie in Europa is van strategisch belang, vanwege logistieke uitdagingen en onwenselijke geopolitieke afhankelijkheden;
- Overheidsbetrokkenheid is noodzakelijk;
- Een beslissing over PALLAS is urgent;
- Er zijn verschillende opties om te investeren in voorzieningszekerheid, waarbij geldt: hoe hoger de investering hoe meer voorzieningszekerheid.

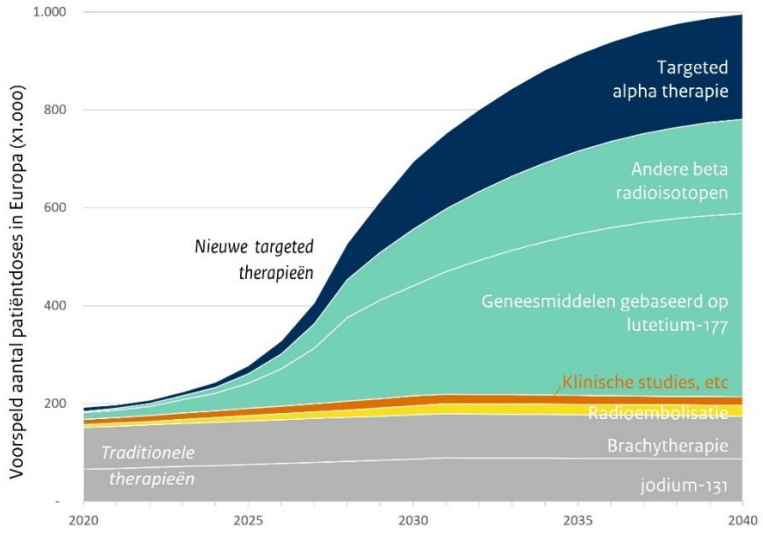
2.1 Ontwikkelingen in vraag en aanbod van medische isotopen

De Europese Commissie heeft in 2021 twee onderzoeken laten uitvoeren naar de toekomstige beschikbaarheid van medische isotopen.[1,2] De studies, die zijn uitgevoerd door Technopolis Group en NucAdvisor, maken deel uit van de strategische agenda voor medische isotopen van de Commissie (SAMIRA) en het Europees Kankerbestrijdingsplan.[6,7] Kort gezegd concluderen beide studies dat als de verouderde productiecapaciteit in de EU niet op tijd wordt vervangen, de EU afhankelijk wordt van landen buiten Europa voor de levering van medische isotopen. Het is onzeker of de productiecapaciteit in andere landen in de wereld toereikend zal zijn om te kunnen voorzien in de Europese behoefte. Bovendien kan deze afhankelijkheid ook onwenselijk zijn om geopolitieke en logistieke redenen.

Toename in vraag naar medische isotopen

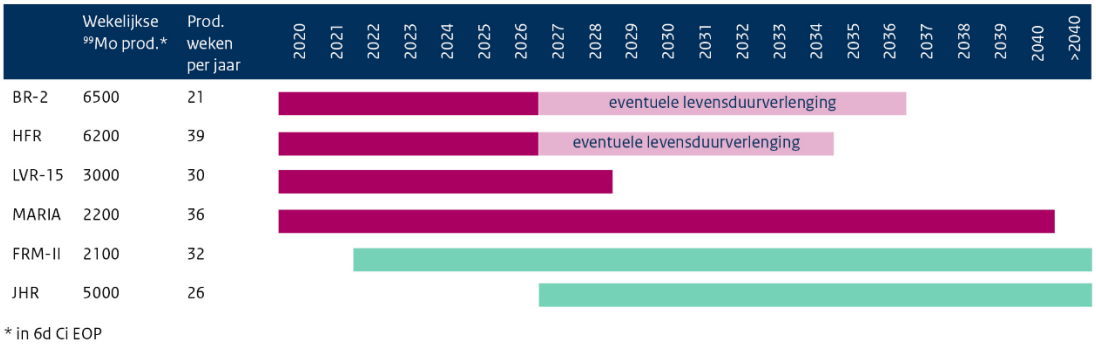
Uit beide bovengenoemde studies blijkt dat de wereldwijde vraag naar isotopen voor diagnostiek de komende jaren licht toeneemt (6% ten opzichte van de huidige vraag, gedreven door opkomende economieën). De vraag naar isotopen voor therapie neemt naar verwachting sterk toe. Dit geldt met name voor lutetium-177 en actinium-225 voor innovatieve oncologische behandelingen, zoals van prostaatkanker en neuro-endocriene tumoren (zie figuur 5). NucAdvisor verwacht voor lutetium-177 in 2040 een 50 keer grotere vraag als in 2020[1], dit geldt voor Europa maar ook voor Nederland. Deze verwachting volgt uit een combinatie van factoren. Verschillende nieuwe therapieën zullen in de toekomst op de markt komen, waarbij de indicatie patiënten met kankerdiagnoses zijn met een hoge incidentie, anders dan de huidige therapieën voor zeldzame kankers. Daarnaast is er ook sprake van vergrijzing wat de algehele incidentie van kanker doet stijgen. De stijgende vraag naar lutetium laat een iets voorzichtere prognose zien (figuur 5). Waar de marktverhouding diagnostisch versus therapie momenteel nog 80% versus 20% is, zullen rond 2030 diagnostische isotopen 25% en therapeutische isotopen 75% van de omzet uitmaken.

Figuur 5: Prognose toename vraag therapeutische isotopen



Verouderde Europese productiecapaciteit
Het merendeel van de benodigde medische isotopen in de wereld wordt door een beperkt aantal reactoren geproduceerd. Deze bevinden zich voornamelijk in de EU en zijn vrijwel allemaal sterk verouderd. Beide studies stellen dat deze verouderde infrastructuur niet in staat is om in de toenemende vraag te voorzien en verwachten dat vanaf 2030 de Europese voorzieningszekerheid in toenemende mate onder druk komt te staan.[1,2] Uit figuur 6 blijkt dat in 2040 de onderzoeksreactoren HFR, BR2 (België), MARIA (Polen) en LVR15 (Tsjechië) niet meer in werking zullen zijn. Indien in Europa de verouderde productiecapaciteit niet wordt vervangen, blijven volgens de studies vanaf 2040 alleen de nog in aanbouw zijnde Jules Horowitz Reactor (JHR, Frankrijk), de FRM II-reactor (Duitsland), mogelijk SHINE en/of SMART en lokale deeltjesversnellers over.

Figuur 6: Levensduur Europese reactoren met cijfers voor molybdeen-99 productie



Bron OECD

Vervanging en uitbreiding productiecapaciteit in Europa
In diverse Europese landen wordt geïnvesteerd om een bijdrage te kunnen leveren aan de voorzieningszekerheid van medische isotopen. De in aanbouw zijnde Franse JHR (planning gereed ca. 2030) en het Belgische MYRRHA-project (ter vervanging van de BR2-reactor, planning ca. 2037) hebben aangegeven medische isotopen te gaan produceren. De relatief jonge Duitse FRM II-reactor (2004) wordt gereed gemaakt om ook molybdeen-99 te kunnen produceren. Deze reactoren zijn echter in de eerste plaats gericht op onderzoek. Dat heeft volgens experts een belangrijke consequentie: de capaciteit om isotopen grootschalig te kunnen produceren wordt beperkt door de benodigde capaciteit van de reactor voor onderzoeksactiviteiten. Dit is ook de reden dat de gezamenlijke capaciteit van FRM II en JHR onvoldoende zal zijn om aan de Europese vraag te kunnen voldoen voor diagnostiek en therapie. Samengenomen met de te verwachte focus van het MYRRHA-project op onderzoek, leidt dit tot de conclusie van NucAdvisor dat er aanvullende investeringen, waaronder één additionele reactor, noodzakelijk zijn om toekomstige Europese tekorten te voorkomen.[1] Het Nederlandse PALLAS-project wordt in dit kader door internationale experts benoemd als een belangrijk initiatief, gelet op het belang van grootschalige productie van medische isotopen. Dit beeld komt ook terug in het eindrapport van de speciaal gezant voor medische isotopen, Renée Jones-Bos (bijlage 2).

2.2 Het strategische belang van productie in Europa

Praktische noodzaak voor patiënten
Afhankelijkheid van landen buiten Europa voor de voorziening van medische isotopen maakt kwetsbaar. In de eerste plaats, omdat experts ervan uitgaan dat de productiecapaciteit in andere landen in de wereld niet toereikend zal zijn om te voorzien in de Europese behoefte, ook niet in de nabije toekomst. In de tweede plaats vanwege logistieke uitdagingen: door de snelle afname van de radioactiviteit en daarmee de werkzaamheid van isotopen kunnen geen voorraden worden aangehouden. Onvoorziene omstandigheden, zoals het uitbreken van een pandemie, een vulkaanuitbarsting of uitval van één of meerdere reactoren, kunnen zo al snel leiden tot leveringsproblemen, met als gevolg uitstel van behandelingen voor de patiënt (zie BOX III). De recente uitval van de HFR in januari 2022 heeft het bewustzijn verhoogd dat het risico op uitval bij verouderde reactoren in de komende jaren zal toenemen. De productie werd toen tijdelijk opgevangen door andere Europese reactoren, maar ook deze vervangende reactoren zijn verouderd (zie figuur 6).

Dergelijke afhankelijkheden vormen risico's voor de toegang die de patiënt heeft tot belangrijke diagnostiek en behandelingen. Met name tijdens de COVID-19 pandemie zijn deze afhankelijkheden en kwetsbaarheden in de mondiale leveringsketens van medische producten blootgelegd. Dit heeft de roep om veerkrachtige waardeketens en productie dichtbij huis versterkt. Dit is vanwege de aard van het product dus juist heel relevant voor medische isotopen.

BOX III: Tekorten medische isotopen, casus Verenigde Staten

Als gevolg van het tegelijkertijd uitvallen van twee productiereactoren (de HFR in Petten en de NRU-reactor in Canada), ontstonden in 2009-2010 in de gehele wereld tekorten aan molybdeen-99. Ook verstoringen in het vliegverkeer hebben er meermaals toe geleid dat medische isotopen in bepaalde delen van de wereld niet leverbaar waren. Het tijdelijk sluiten van het luchtruim als gevolg van de aanslag op 11 september 2001 en de vulkaanuitbarsting op IJsland in 2010 zorgden ervoor dat de VS zich er zeer bewust van werden dat ze voor medische isotopen afhankelijk zijn van andere landen. Dit heeft ertoe geleid dat de VS sinds 2009 investeert in het bevorderen van de eigen productie. Vier verschillende bedrijven, waaronder *SHINE Technologies LLC*, hebben subsidie gekregen om nieuwe technieken te ontwikkelen om molybdeen-99 te produceren. Ook tijdens de corona-pandemie bleek dat transport door de lucht de zwakste schakel in de leveringsketen is en ondervond de VS tekorten. Omdat in Europa het vervoer grotendeels over de weg plaatsvond, deden zich hier de minste verstoringen voor. Ondanks het streven om zelfvoorzienend te worden, is de VS momenteel nog steeds grotendeels afhankelijk van de aanvoer van isotopen uit andere landen.

Strategische autonomie
Er is ook een geopolitieke dimensie. Handelsspanningen, politieke en militaire spanningen kunnen gevolgen hebben voor internationale waardeketens en de weerbaarheid van onze zorg en economie. Door een veranderd, verhard en onvoorspelbaar internationaal speelveld, is het noodzakelijk dat de EU haar positie in de wereld herdefinieert en meer nadruk legt op de eigen weerbaarheid en het eigen handelsperspectief. Waar nodig zet Nederland in op het versterken van Europese waardeketens en ecosystemen en worden ongewenste strategische afhankelijkheden, zoals van Rusland, afgebouwd. Openheid en internationale samenwerking blijven daarbij het uitgangspunt om publieke belangen te borgen.

Mede doordat vele schakels in de productieketen van medische isotopen zich in Nederland bevinden (Urenco, HFR, Curium) heeft Europa een sterke positie op de wereldmarkt en is Nederland in grote mate zelfvoorzienend. Wel is er een grote afhankelijkheid van ruwe grondstoffen (zoals uranium-235 om te bestralen en als brandstof voor de reactor) en de verrijking daarvan, die nu plaatsvindt in andere landen, zoals Rusland. De Europese studies adviseren dan ook om deze afhankelijkheid, van onder meer Rusland, te verkleinen.

Uit de rondgang van de speciaal gezant voor medische isotopen blijkt ook dat een aantal EU-lidstaten (en het VK) momenteel actief investeert in het behoud van eigen nucleaire kennis. Zelfs in landen die uiteindelijk willen afstappen van kernenergie. Dit gebeurt vanuit de gedachte dat men niet exclusief afhankelijk kan en wil zijn van kennis en expertise uit het buitenland, bijvoorbeeld als het gaat om kernafval problematiek.

2.3 Overheidsinterventies noodzakelijk bij reactoren

Hoewel het uitgangspunt van het kabinet blijft dat open markten diversificatie faciliteren en daarmee in veel gevallen ongewenste afhankelijkheden voorkomen en beschikbaarheid van essentiële medische producten vergroten, is er in het geval van medische isotopen een aantal factoren die een actievere overheidsrol nodig maken.

Private investeringen in reactoren niet realistisch
Europese studies concluderen dat voor grote faciliteiten voor de productie van medische isotopen volledig private initiatieven niet haalbaar zijn, vanwege de hoge investeringskosten, lange terugverdientijd, marktonzekerheden en de achterblijvende implementatie van *full cost recovery*. De PALLAS-reactor had de eerste privaat gefinancierde reactor ter wereld moeten worden. Ook hier werd duidelijk dat de markt het risico niet wil dragen. Private financiering lijkt als gevolg hiervan alleen mogelijk met vergaande garanties van de Staat. Dit zou tot de onwenselijke situatie leiden, waarin private partijen de zeggenschap hebben, terwijl aanzienlijke risico's bij de Staat blijven liggen. Om die reden bleek het doorzetten van de route met alleen private financiering niet langer zinvol. Dit sluit een meer publiek-private onderneming in de toekomst overigens niet uit. De huidige inzet van Frankrijk en België is bijvoorbeeld om via duidelijke publieke financiële betrokkenheid andere (internationale) financiers over de streep te trekken om toch te investeren.

Voor deze onderzoeksreactoren worden de publieke middelen als subsidie vertrekt, de Nederlandse reactor zou op basis van de medische isotopen productie activiteiten de financiering terugbetalen. Voor wat betreft de mogelijkheden voor Europese financiering is uitgebreid onderzoek gedaan door de Europees speciaal gezant (zie BOX IV).

BOX IV: De (on)mogelijkheden van Europese financiering

Mede naar aanleiding van de motie-De vries en Van den Berg[12] heeft het kabinet een speciaal gezant (Renée Jones-Bos) aangesteld om te onderzoeken welke mogelijkheden er in de EU bestaan voor de financiering van productiefaciliteiten zoals PALLAS. De Europese Commissie heeft aangegeven dat financiering van een reactor uit middelen van het Meerjarig Financieel Kader (MFK) van de EU niet mogelijk is (MFK is niet bestemd voor financiering van 'stenen'), wel eventueel voor toekomstige activiteiten van PALLAS op het gebied van onderzoek en innovatie. Dit sluit ook aan op eerdere gesprekken met de Commissie op ministerieel niveau.

Cofinanciering van de bouw van de reactor door de Europese Investeringsbank (EIB) is wel denkbaar, maar alleen indien de risico's eerst door de Staat worden afgedekt. Hierover zijn reeds verkennende gesprekken gevoerd met de EIB. Het is nadrukkelijk de inzet om de EIB, onder acceptabele voorwaarden, in een zo vroeg mogelijk stadium van het project (nog tijdens de bouwfase) in te laten stappen. EIB-financiering kan mogelijk ook dienen als vliegwiel naar andere vormen van Europese financiering.

Voor de eventuele deelname door andere landen geldt in feite hetzelfde uitgangspunt: deze kan pas concreet worden verkend indien er een positief besluit genomen is door het kabinet. Het is hierbij goed om een vergelijking te maken met andere landen waar onderzoeksreactoren worden gerealiseerd. Zo investeren de Belgische en Franse overheid in respectievelijk de vervanging van de BR2-reactor (MYRRHA) en de bouw van de JHR, en hebben zij zich als doel gesteld de rest van de bouw te financieren door internationale partners in te laten stappen in ruil voor het verkrijgen van onderzoekstijd in de reactor. De Belgische overheid heeft onder andere de EU faciliteit voor herstel en veerkracht (RRF) aangewend en zich (net als de JHR) aangemeld voor EU-financiering die is bestemd voor grootschalige onderzoeksinfrastructuren, zoals ESFRI. De kosten van onderzoeksreactoren MYRRHA en de JHR zijn – voor zover bekend - vergelijkbaar met de kosten van productiereactor PALLAS (ca. € 1,8 miljard), maar de bouw dan wel voltooiing van de onderzoeksreactoren zijn onzeker vanwege het uitblijven van volledige financiering.

Zie bijlage 2 voor het volledige eindrapport van de speciaal gezant. De Kamer is op 14 oktober 2021 geïnformeerd over de eerste bevindingen van de speciaal gezant[13].

Risico op monopolies en excessieve prijsstelling geneesmiddelen

Los van de investeringsrisico's legitimeert de aard van deze specifieke geneesmiddelenmarkt ook een actievere overheidsrol. Omdat het om complexe en kapitaalintensieve productiemethoden en schaarse grondstoffen gaat, vindt er qua geneesmiddelenontwikkeling (therapeutische isotopen) veel concentratie in de markt en binnen de keten plaats. Het is een interessegebied van grote Amerikaans venture capitalist fondsen. En ook van statelijke actoren, zoals de VS. Zoals ook geschetst in BOX II zijn er nu al voorbeelden in de markt van dit soort ontwikkelingen.

Investeren in een nieuwe reactor biedt Nederland niet alleen meer regie op de voorzieningszekerheid maar ook op de toegankelijkheid en betaalbaarheid van innovatieve nucleaire behandelingen. Bovendien biedt een publiek gefinancierde reactor kansen voor therapieontwikkeling die in eerste instantie misschien niet commercieel aantrekkelijk gevonden wordt door private partijen, maar wel tegemoetkomen aan *unmet medical needs* van kleine patiëntpopulaties.

Het *Field Lab* en het *Nuclear Health Centre* (NHC) (zie hoofdstuk 3) zijn daarom belangrijke componenten van het investeringsvoorstel van PALLAS. Het geeft (meer dan nu met de HFR) de mogelijkheid om zowel *upstream* als *downstream* in de productieketen meer invloed uit te oefenen op intellectueel eigendom, diversificatie van toelevering, onderzoek en de toegang tot apotheekbereidingen.

2.4 Opties om voorzieningszekerheid te borgen

BOX V: Conclusie Europees onderzoeksrapport van NucAdvisor[1]

Cumulatieve investeringsopties, met oplopende voorzieningszekerheid, maar ook met oplopende investeringskosten:

- **A**. Enkel investeringen in (lokale) versnellers: mogelijk alleen zelfvoorzienendheid voor PET (diagnostiek) en enkele therapeutische isotopen, maar afhankelijkheid van derde landen voor SPECT en veelbelovende therapeutische isotopen, zoals lutetium-177;
- **B1**. Naast versnellers uit optie A ook investeren in commerciële nieuwe technologieën, zoals SMART en SHINE: zelfvoorzienendheid voor alle diagnostische isotopen (molybdeen-99 voor SPECT en PET d.m.v. versnellers), maar niet voor alle therapeutische isotopen (waaronder lutetium-177). Nog onbewezen technologie;
- **B2**. Naast versnellers uit optie A, tenminste investeren in één nieuwe reactor: zelfvoorzienendheid voor alle isotopen, op basis van bewezen technologie. Hierbij kunnen SHINE en SMART complementair zijn voor specifieke isotopen. Hierdoor behoudt de Europese Unie ook haar leidende exportpositie en creëert nieuwe export opties. Investeringen liggen (5-10 keer) hoger dan optie A investeren in versnellers;
- **C**. Naast bovenstaande, ook eigen mogelijkheid om HALEU (reactorbrandstof) te produceren en *targets* te verrijken: afhankelijkheid van buitenland tot een minimum teruggebracht.

In het rapport van NucAdvisor wordt een aantal opties beschreven om de voorziening van medische isotopen zoveel mogelijk te borgen (zie BOX V).[1] Als vuistregel geldt daarbij: hoe hoger de investering, hoe meer voorzieningszekerheid en Europese strategische autonomie. Afhankelijkheid van landen buiten Europa kan volgens de studie worden geminimaliseerd als wordt geïnvesteerd in een mix van technologieën, die adequaat en flexibel kunnen inspelen op de toekomstige behoefte aan medische isotopen. Het gaat dan, in aanvulling op de bestaande Europese productiecapaciteit, om een combinatie van tenminste één nieuwe reactor en deeltjesversnellers, waaronder nieuwe technologieën, zoals die van SHINE en SMART (zie BOX V opties A+B1+B2). Daarnaast stelt het rapport dat de afhankelijkheid van landen, zoals Rusland en de VS, kan worden gereduceerd door investeringen in verrijkingscapaciteiten voor de Europese productie van reactorbrandstof en van bronmateriaal voor met name therapeutische isotopen (optie C).

De experts verwachten dat ook op de lange termijn reactoren en versnellers complementair aan elkaar zijn, waarbij beide technologieën verschillende typen isotopen effectief produceren (zie ook paragraaf 1.2 en 5.3.3). Ze concluderen dat investeringen in tenminste één nieuwe reactor en complexe deeltjesversnellers, zoals bijvoorbeeld SMART en SHINE, nodig zijn als de EU de voorzieningszekerheid wil borgen voor diagnostische en therapeutische isotopen. Het PALLAS-project wordt door experts gezien als een oplossingsrichting, gelet op de nadruk op grootschalige productie van medische isotopen.

2.5 Wat kan Nederland doen?

Nederland heeft met de PALLAS-reactor het meest vergevorderde plan voor de bouw van een nieuwe Europese reactor die zich gaat toespitsen op de productie van medische isotopen. Zoals uit de Europese studies en de gesprekken van de speciaal gezant voor medische isotopen blijkt, zijn andere Europese (en internationale) initiatieven op zichzelf, zonder aanvullende investeringen, onvoldoende voor Europese strategische autonomie en voorzieningszekerheid.

Er zijn kortgezegd twee opties waar Nederland voor kan kiezen:

> Optie I. Bouw van een nieuwe reactor in Nederland. Kiezen voor een continuering van onze leidende rol in de voorzieningszekerheid van medische isotopen en de ontwikkeling van nieuwe therapieën (Uitwerking in hoofdstuk 3);
>
> Optie II. Geen nieuwe reactor bouwen in Nederland. Accepteren van een meer afhankelijke positie en minder voorzieningszekerheid, kiezen om in Europees verband in te zetten op alternatieven (Uitwerking in hoofdstuk 4 en 5).

2.6 Duidelijk kabinetsbesluit is urgent

Welke optie ook wordt gekozen, een keuze maken is urgent. Het kost grofweg 10-15 jaar om een nieuwe reactor te ontwikkelen en te bouwen. Zolang er nog geen besluit is genomen, nemen andere Europese lidstaten een afwachtende houding aan om zelf te investeren in een reactor die

zich focust op de productie van medische isotopen. Ze gaan er vanuit dat Europa met de komst van PALLAS in de komende decennia is voorzien in de behoefte aan reactor-geproduceerde isotopen. Met het oog op de sluiting van oude reactoren in de nabije toekomst is het voor alle Europese lidstaten (en het VK) van belang dat op korte termijn duidelijk wordt of de PALLAS-reactor wordt gerealiseerd.

Ook voor NRG en PALLAS is een tijdig besluit essentieel. Al sinds 2013 werkt PALLAS aan de voorbereiding voor de bouw van de nieuwe reactor, waarvoor door de Staat en de provincie Noord-Holland leningen zijn verstrekt. Uitstel van een kabinetsbesluit zal het verstrekken van nieuwe leningen door de Staat vergen.

Hoofdstuk 3: Bouw van een nieuwe reactor in Nederland

Hoofdpunten:

- Het voornemen is een beleidsdeelneming op te richten, die de exploitatie van de huidige HFR en *Field Lab* continueert en de PALLAS-reactor en het NHC realiseert om diagnostische en therapeutische isotopen te produceren en te verkopen op de internationale markt;
- Het betreft een investering van circa € 1,8 miljard, waarvan door overheden tot en met april 2022 al ongeveer € 226 miljoen in de vorm van leningen is verstrekt (exclusief rente);
- De financiering geldt als saldo-relevant;
- Het betreft een investering met een terugverdientijd van circa 30 jaar;
- Het nieuwbouwproject is geraamd om per 2030 gereed te zijn;
- Met het project zijn substantiële budgettaire risico's gemoeid;
- De bouw van een nucleaire installatie brengt voorspelbare en onvoorspelbare risico's met zich mee;
- Voor de nieuwbouwfase is een intensieve governance rol vanuit de Rijksoverheid nodig.

3.1 Inleiding

In dit scenario continueert Nederland de huidige leidende rol in de voorzieningszekerheid van medische isotopen door de bouw van de nieuwe PALLAS-reactor. Daarmee zijn Nederland en Europa in de komende decennia naar verwachting verzekerd van voldoende diagnostische en therapeutische isotopen. Het PALLAS-project betekent daarnaast een impuls aan de innovatieve geneesmiddelenontwikkeling in Nederland en Europa op het terrein van nucleaire (kanker)behandelingen, door samenwerking met universitaire ziekenhuizen. In het nieuw te bouwen NHC kan de productie van nieuwe isotopen snel opgeschaald worden. Door van overheidswege regie te houden op de beschikbaarheid en de diversificatie van het aanbod van isotopen, is Nederland (en Europa) minder afhankelijk van derde landen of monopolistische farmaceutische bedrijven.

Het PALLAS-project loopt bijna tien jaar. In 2013 hebben het Rijk en de provincie Noord-Holland het initiatief genomen voor de oprichting van de Stichting Voorbereiding PALLAS-reactor (PALLAS). Deze stichting heeft een initiële financiering ontvangen voor het ontwerp, de aanbesteding en vergunningprocedure van de reactor en het ontwikkelen van een gezonde *businesscase* (fase 1). Hierbij was het uitgangspunt om de daadwerkelijke bouw en exploitatie (fase 2 en 3) privaat te financieren en hiervoor financiers te zoeken. Echter, in het najaar van 2020 bleek private financiering van de bouw niet haalbaar en is besloten om financiering door de Nederlandse Staat te onderzoeken (bijlage 1).

NRG en PALLAS hebben samen een investeringsvoorstel ingediend, waarin zij beschrijven hoe zij hun positie op het gebied van de productie en de ontwikkeling van medische isotopen verder willen uitbouwen en hoe zij de nieuwe reactor willen realiseren. Dit voorstel is in opdracht van de Staat beoordeeld door twee externe adviseurs, KPMG en MACE. De Landsadvocaat is betrokken bij verschillende juridische vraagstukken. Recent is Mott MacDonald gecontracteerd om VWS bij te staan als technisch adviseur met ruime ervaring in grootschalige (nucleaire) infrastructuur projecten. VWS heeft op basis hiervan een goed beeld kunnen vormen over de propositie en de bijbehorende risico's.

3.2 Investeringsvoorstel NRG|PALLAS

3.2.1 Oprichting NRG|PALLAS als beleidsdeelneming

In het investeringsvoorstel worden de stichtingen NRG en PALLAS gefuseerd en wordt de gefuseerde stichting omgezet in een kapitaalvennootschap, waar de Staat enig aandeelhouder van wordt. Deze vennootschap (werknaam NewCo, verder NRG|PALLAS) continueert de exploitatie van de huidige HFR en bouwt de PALLAS-reactor en het NHC om diagnostische en therapeutische isotopen te produceren en te verkopen op de internationale markt. Voor het oprichten van een privaatrechtelijke rechtspersoon dient de voorhangprocedure conform artikel 4.7 van de Comptabiliteitswet te worden gevolgd. Hierbij zal ook het afwegingskader voor het aangaan van een deelneming uit de Nota Deelnemingenbeleid Rijksoverheid 2022 worden doorlopen, aan de hand waarvan de keuze voor het aangaan van de beleidsdeelneming wordt onderbouwd op basis

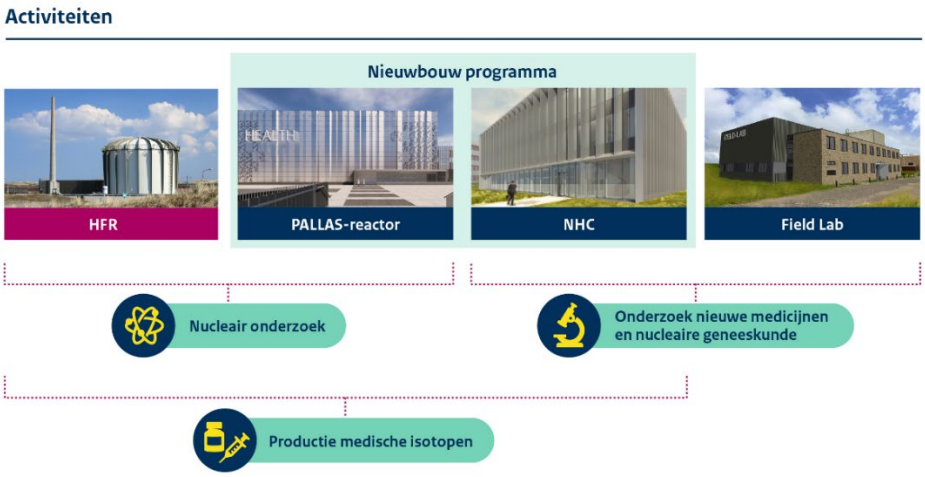
van een integrale afweging van de rechtmatigheid, doeltreffendheid, doelmatigheid en uitvoerbaarheid. Daarna wordt het voorstel tot de voorgenomen oprichting van de deelneming verstuurd naar de MR, dat vervolgens na het nemen van een positief principebesluit kenbaar wordt gemaakt aan de Staten-Generaal. Wanneer na dertig dagen geen reactie van de Staten-Generaal is ontvangen, kan er tot oprichting van de beleidsdeelneming en benoeming van bestuurders en commissarissen worden overgegaan. Het moment van oprichten van NewCo zal mede afhankelijk zijn van het succesvol doorlopen van de staatssteunprocedure van bij de Europese Commissie.

3.2.2 De opzet en scope van NRG|PALLAS

NRG|PALLAS wil voorzien in de toenemende vraag naar medische isotopen. Daarnaast heeft NRG|PALLAS de ambitie zich verder te ontwikkelen naar een strategische partner bij de ontwikkeling van nieuwe (kanker)therapieën. In het *Field Lab* wordt samengewerkt met onder andere universitaire ziekenhuizen en industriële partners, om nieuwe therapieën te ontwikkelen. In het nieuw te bouwen NHC kunnen materialen, nadat ze in de reactor bestraald zijn, bewerkt worden (o.a. zuiveren, scheiden, oplossen van de isotopen), zodat ze gebruikt kunnen worden door farmaceutische bedrijven en ziekenhuisapotheken. Wanneer de ontwikkeling van een nieuw medisch isotoop succesvol is in het *Field Lab*, dan maakt het NHC een snelle opschaling van de productiecapaciteit mogelijk (figuur 7). Door medische isotopen vervolgens op basis van non-exclusiviteit beschikbaar te stellen, kunnen monopolies worden voorkomen. Dit draagt bij aan het betaalbaar houden van behandelingen met medische isotopen en geeft mogelijkheden voor de ontwikkeling van innovatieve geneesmiddelen.

Daarnaast zal NRG|PALLAS betrokken blijven bij nieuwe ontwerpen van kerncentrales, zoals *Small Modular Reactors* en gesmolten zout reactoren, en bij vraagstukken, zoals ontmanteling van kerncentrales en nucleair afval management. Hiermee zal NRG|PALLAS private en publieke klanten bedienen. Van de publieke klanten is de minister van EZK met het PIONEER-onderzoeksprogramma[ii] een belangrijke opdrachtgever. Andere publieke klanten zijn Euratom en de OECD-*Nuclear Energy Agency*. De private klanten zijn voornamelijk grote (nucleaire) energiebedrijven en startups die werken aan nieuwe generatie kerncentrales.

Figuur 7: Activiteiten van NRG|PALLAS



3.2.3 De planning van het project

De huidige stand van zaken is dat NRG|PALLAS het basisontwerp van de reactor en het NHC heeft afgerond. Ook heeft NRG|PALLAS een onherroepelijke vergunning in het kader van de Wet natuurbescherming (stikstof), voor zowel de bouw van de reactor als voor de realisatie van het NHC. Ook is in juni 2022 de vergunningaanvraag in het kader van de Kernenergiewet voor de reactorbouw ingediend en door de ANVS in behandeling genomen (naar verwachting zal de ANVS een ontwerpvergunning publiceren in oktober 2022). De ANVS zal uiterlijk februari 2023 al dan

ii De doelen van het PIONEER onderzoeksprogramma zijn: (1) Waarborgen en continu verbeteren van de nucleaire veiligheid, (2) oplossingen vinden voor radioactief afval en de ontmanteling van installaties, (3) bescherming van mens en milieu tegen ioniserende straling, (3) een koolstofarme energievoorziening tot stand brengen.

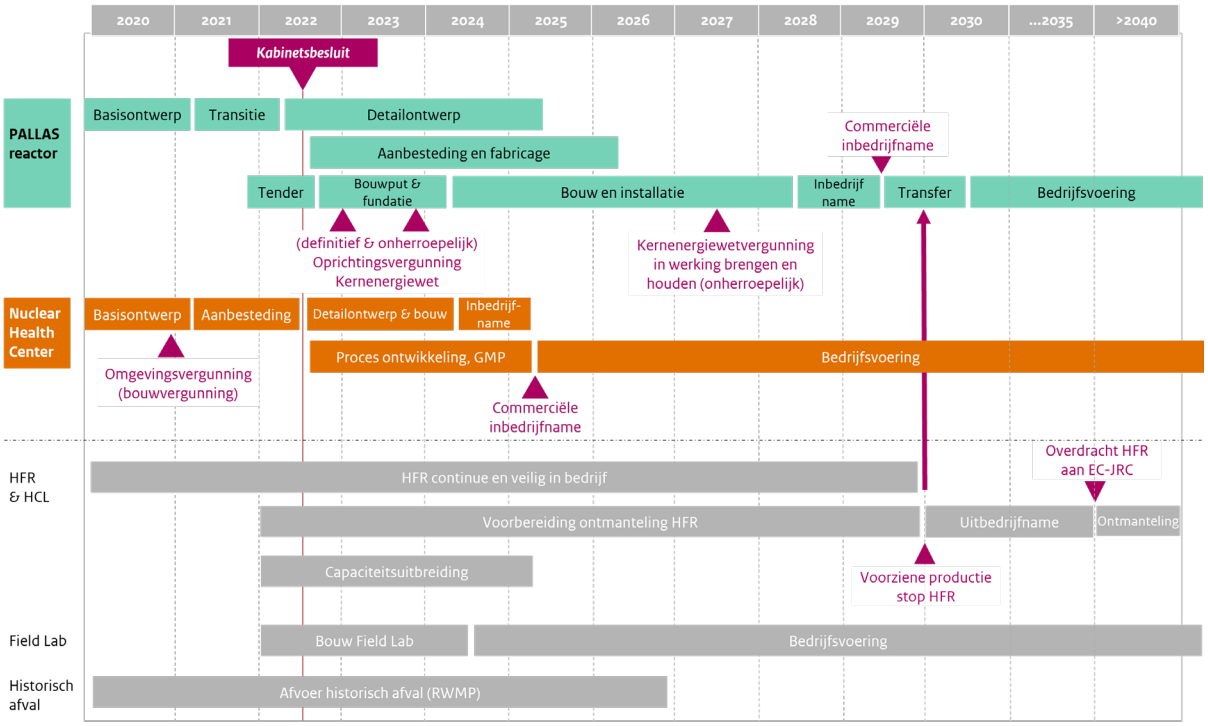
niet besluiten om de definitieve Kernenergiewetvergunning te verlenen, naar schatting zal de Kernenergiewetvergunning eind 2023 onherroepelijk zijn.

De volgende fase is de aanbesteding richting partijen in het bouwdomein waarmee samen het gedetailleerd ontwerp afgerond wordt. De daadwerkelijke bouw van de reactor start na het verkrijgen van de definitieve vergunning. Voor het NHC is de omgevingsvergunning (bouwvergunning) verstrekt. NRG|PALLAS gaat er vanuit dat NHC in 2025 operationeel wordt en de PALLAS-reactor in 2029-2031.

Totdat het productieprogramma van de HFR overgezet is naar de PALLAS-reactor, blijft NRG|PALLAS voor de productie van medische isotopen afhankelijk van de HFR. Gedurende het nieuwbouwprogramma worden er in de HFR operationele verbeteringen en capaciteitsuitbreidingen doorgevoerd, zodat deze in de overbruggingsperiode naar de nieuwe reactor op een betrouwbare en veilige manier voldoet aan de vraag in de markt tot en met 2030.

Nadat de PALLAS-reactor de productie heeft overgenomen, wordt de HFR ontmanteld. Hiervoor is het *Joint Research Centre* van de Europese Commissie (EC-JRC) als eigenaar financieel verantwoordelijk. In figuur 8 is de planning van het PALLAS-programma geïllustreerd.

Figuur 8: Planning PALLAS-programma



3.2.4 De financiën van het project (kosten, opbrengsten, dekking)

Kosten

Het PALLAS-project kende in de afgelopen jaren een aantal technische en organisatorische aandachtspunten, die mede hebben bijgedragen aan een sterke toename in de kostenraming en de risico-inschatting. NRG|PALLAS heeft daarop een verbetertraject ingezet, dat heeft geleid tot een afgerond basisontwerp van de reactor en het NHC, een aangescherpte planning en kostenraming, een herziening van de aanbestedingsstrategie en verbeterde projectorganisatie. Daarnaast heeft PALLAS nog een onafhankelijke toets laten uitvoeren op de kostenraming, die de kostenraming van NRG|PALLAS heeft bevestigd.

De totale kosten (periode 2013-2030) van het nieuwbouwprogramma worden door NRG|PALLAS geschat tussen de € 1.660 en € 2.200 miljoen. NRG|PALLAS gaat in haar berekeningen uit van € 1.840 miljoen. Technisch adviseur MACE constateert dat de huidige kostenraming op de juiste manier tot stand is gekomen en een goede inschatting geeft van de kosten. Zowel KPMG als MACE geven aan dat de kostenraming grote onzekerheden kent die inherent zijn aan een dergelijk uniek

complex nucleair project. Mede daarom wordt gewerkt met een bandbreedte waarbinnen de kosten met een grote waarschijnlijkheid zullen vallen.

De gevraagde financiering is een combinatie van zowel eigen vermogen (60% aandelenkapitaal) als vreemd vermogen (40% rentedragende leningen). KPMG geeft aan dat deze verhouding een gezonde financiële huishouding oplevert en dat het niet verstandig is om een groter deel met rentedragende leningen te financieren.[iii] Daarnaast geeft KPMG aan dat de rente op leningen naar beneden aangepast kan worden vanaf circa twee jaar na oplevering van de PALLAS-reactor. Dit omdat er op dat moment geen bouwrisico's meer bestaan en daarmee de investering minder risicovol is. NRG|PALLAS verzoekt de Staat om naast het nieuwbouwprogramma ook een vermogensversterking ten behoeve van de huidige activiteiten van NRG te verstrekken. Dit stelt NRG|PALLAS in staat om mogelijke tegenvallers zelf op te vangen.

KPMG adviseert om NRG|PALLAS te financieren op basis van de kostenraming van het basisscenario van € 1.840 miljoen. Dit stimuleert NRG|PALLAS om te sturen op de kosten van het nieuwbouwprogramma. Daarnaast adviseert KPMG om een bijdrage te verstrekken, zodat NRG|PALLAS start met een gezonde openingsbalans. Op basis van de huidige cijfers raamt KPMG dit bedrag op € 32 miljoen en merkt daarbij op dat het daadwerkelijke bedrag afhangt van de situatie ten tijde van het omzetten van het gefuseerde NRG|PALLAS in een beleidsdeelneming. In tabel 1 is de benodigde financieringsbehoefte voor de jaren 2022-2030 opgenomen, uitgaande van het basisscenario voor het nieuwprogramma en de kosten ten behoeve van de openingsbalans.

Tabel 1: Geschatte benodigde financieringsbehoefte voor de jaren 2022-2030

Reeds verstrekt	**Euro's in miljoenen**
2013-april 2022	226
Nog te financieren	
2022	90
2023	247
2024	318
2025	345
2026	279
2027	180
2028	123
2029	62
2030	4
Totaal nog te financieren	**1.650**
Totale financiering	**1.876**

Opbrengsten
NRG|PALLAS gaat ervan uit dat de kosten van het nieuwbouwprogramma terugverdiend kunnen worden met de inkomsten die worden gegeneerd uit het produceren en leveren van medische isotopen. NRG|PALLAS verwacht in te kunnen spelen op de sterk groeiende vraag naar therapeutische isotopen en schat in dat ze het grootste deel van de Europese markt van therapeutische isotopen kan voorzien. Daarnaast gaat NRG|PALLAS er vanuit dat een belangrijk deel van haar omzet zal komen uit diagnostische isotopen.

KPMG heeft de onderbouwing van de inschatting van de toekomstige opbrengsten geanalyseerd en geeft aan dat ze de onderbouwing volgt. Hierbij geeft KPMG aan dat de inschatting met grote onzekerheden is omgeven, omdat meer dan 30 jaar vooruitgekeken wordt. Deze onzekerheden komen voornamelijk voort uit het uiteindelijk te verkrijgen marktaandeel, te voeren prijzen en marktgroei van therapeutische isotopen. Op de korte termijn zijn de opbrengsten van NRG|PALLAS grotendeels afhankelijk van het beschikbaar blijven van de HFR. Vanwege de ouderdom van de HFR is dit een moeilijk in te schatten risico. In het MACE rapport uit 2020 is geconcludeerd dat met het door NRG opgestelde verouderingsbeheersingsplan de HFR tot 2030 veilig in gebruik moet kunnen blijven.[8]

[iii] De daadwerkelijke verhouding in de financiering wordt bepaald op het uiteindelijke moment van oprichten van de onderneming.

Met het bedrijfsonderdeel Onderzoek, Consultancy & Services denkt NRG|PALLAS een belangrijke bijdrage te kunnen blijven leveren aan onderzoek en toepassingen van nucleaire technologie op het gebied van veiligheid, de omgang met radioactieve materialen, nucleair afval en de ontwikkeling van nieuwe nucleaire energietechnologieën (bijvoorbeeld: *Small Modular Reactors* en Generatie IV reactoren). De verwachting van NRG|PALLAS is dat de omzet van deze activiteiten beperkt blijft groeien over de periode 2023-2040. Op basis van de geschatte bouwkosten, jaarlijkse exploitatiekosten en opbrengsten bedraagt de terugverdientijd van de investering ongeveer 30 jaar.

3.2.5 Risico's van het project

Het investeringsvoorstel van NRG|PALLAS kent een aantal budgettaire risico's. Het gaat hierbij met name om:

a) Eventuele hogere kosten voor het nieuwbouwprogramma (PALLAS-reactor en NHC);
b) Risico's die samenhangen met de huidige activiteiten van NRG en de (leeftijd van) de HFR;
c) Marktrisico's.

Tabel 2: Risico's en mitigerende maatregelen

a) Risico's nieuwbouwprogramma PALLAS-reactor en NHC	
Vertraging	Het nieuwbouwprogramma kan worden vertraagd door *first-of-a-kind* risico's of uitloop in formele procedures (staatssteun, vergunningen, besluitvorming). Zie onder.
First-of-a-kind risico's & tegenvallers tijdens ontwerp, bouw of ingebruikname	Nederland heeft geen recente ervaring met de realisatie van een (onderzoeks)reactor. Het succesvol volbrengen van het project is van vele factoren en stakeholders afhankelijk. Dit maakt het project complex. Inflatie (van bouwmateriaal en arbeid) wordt (deels) gecompenseerd door indexering in de begroting en door toekomstige inkomsten.
Projectorganisatie	De organisatie van NRG|PALLAS is op dit moment voldoende uitgerust, aldus MACE. NRG|PALLAS heeft een meer centrale rol in de uitvoering van het project, dan aanvankelijk voorzien. Er wordt een organisatie-ontwikkelplan uitgerold. De opbouw en kwaliteit van de projectorganisatie is een belangrijk aandachtspunt, aldus MACE en KPMG, ook zal gekeken worden naar een passende samenstelling van Raad van Bestuur en Raad van Commissarissen. MACE merkt op dat het in de toekomst aantrekken van adequaat personeel een risico blijft, dit gezien het beperkte aanbod van gespecialiseerd personeel. Ook is er nog een risico ten aanzien van het aanbesteden van een partij voor het bouwen van de PALLAS-reactor.
Aanbestedingsstrategie	NRG|PALLAS heeft op dit moment onvoldoende uitvoerings- en bouwcapaciteit binnen het project. Deze dient aanbesteed te worden. Er wordt gewerkt aan een aanbestedingsstrategie om uitvoerende partijen met voldoende ervaring te contracteren. De aanbesteding en het te voeren samenwerkingsmodel moeten verder uitgewerkt worden en vormen een belangrijk aandachtspunt, aldus MACE en KPMG.
Vergunningen	NRG|PALLAS beschikt nog niet over alle noodzakelijke vergunningen. Nog openstaande vergunningen kunnen mogelijk voor vertraging zorgen, wanneer deze niet op tijd worden verkregen. Het is niet te verwachten dat er wijzigingen in het project noodzakelijk zijn om nog openstaande vergunningen te verkrijgen. De belangrijkste nog openstaande vergunningen zijn (figuur 8): • Oprichtingsvergunning voor de bouw van de PALLAS-reactor op basis van de Kernenergiewet; • Omgevingsvergunning voor de bouw van de PALLAS-reactor op basis van de Wet algemene bepalingen omgevingsrecht; • Kernenergiewetvergunning voor het in bedrijf nemen en houden van de reactor (nodig na het gereedkomen van de bouw). Belangrijkste reeds verkregen vergunningen: ✓ Wijziging van het bestemmingsplan; ✓ Omgevingsvergunning voor de bouw van het NHC; ✓ Stikstof: Natuurwetvergunning PALLAS-reactor en NHC, vergunning is onherroepelijk. Het is niet aannemelijk dat het stikstofdossier nog voor risico's kan zorgen.
Staatssteun	Er mag niet gefinancierd worden, voordat de Europese Commissie getoetst heeft of sprake is van staatssteun en, zo ja, of deze verenigbaar is met het Verdrag betreffende de werking van de EU. Mocht uiteindelijk blijken dat de steun niet verenigbaar is met het Verdrag, dan zal het PALLAS-programma gestaakt moeten worden. Afhankelijk van de doorlooptijd van deze procedure kan dit voor vertragingen in het bouwprogramma zorgen.
Scope wijzigingen	KPMG en MACE wijzen er wel op dat indien grote wijzigingen in het ontwerp als gevolg van bijvoorbeeld veranderende wet- en regelgeving of additionele wensen zich voor doen, er toe zullen leiden dat de huidige raming geen goede inschatting meer geeft van de te verwachten kosten en dat het opstellen van een nieuwe raming noodzakelijk is.

b) Risico's huidige activiteiten NRG en HFR	
Verlies van verwachte omzet	Ongeplande stilstand HFR: 60 jaar oude reactor kan leiden tot onverwachte uitval, omzetverlies en contractuele boetes als gevolg. Mislukken van capaciteitsuitbreiding HFR: Er worden '*bottlenecks*' in het productieproces weggehaald om de capaciteit uit te breiden. Indien dit niet goed verloopt, gaat dit ten koste van de verwachte omzet. Korte levensduur HFR: Indien de HFR voor 2030 en/of voor volledige opstart PALLAS-reactor niet meer veilig kan opstarten, dan schaadt dit de marktpositie van NRG|PALLAS.
Toename in operationele kosten	Ontmanteling HFR: (Financiële) verantwoordelijkheid EC-JRC. Door het openhouden van de HFR na 2026, en daarmee de latere ontmanteling dan nu is gepland, kunnen de kosten toenemen. Mogelijk dat EC-JRC hiervoor niet volledig wil betalen en de rekening bij NRG|PALLAS zal neerleggen. Hogere onderhoudskosten van de HFR. RWMP, historisch afval en ontmanteling nucleaire gebouwen: Overschrijding van kosten en planning, onvoldoende middelen.

c) Marktrisico's	
Lagere omzet	De *businesscase* van PALLAS is in belangrijke mate gebaseerd op de groeiende vraag naar therapeutische isotopen. Hiervoor dient ver in de toekomst gekeken te worden. Indien de vraag niet groeit, zoals verwacht gaat dit ten koste van de *businesscase*. Indien alternatieven/concurrenten (eerder) succesvoller worden dan nu geprognosticeerd worden, verliest NRG|PALLAS marktaandeel.

3.2.6 Projectbeheersing (mede t.a.v. de eerder geschetste risico's)

Om te zorgen dat het project binnen de kostenraming blijft is het van groot belang dat het project en de daaraan verbonden risico's goed beheerst worden. NRG|PALLAS is hiervoor in eerste instantie verantwoordelijk. De organisatie van NRG|PALLAS is daar op dit moment voldoende voor uitgerust, aldus MACE. Daarnaast beschikt NRG|PALLAS over een ontwikkelplan zodat de projectorganisatie passend is bij de fase waarin het project zich bevindt. NRG|PALLAS heeft als taak om het nieuwbouwprogramma tegen zo laag mogelijke kosten te realiseren. Door NRG|PALLAS te financieren op het basisscenario is er een financiële buffer ingebouwd. Daarmee wordt NRG|PALLAS geacht om zelf tegenvallers op te vangen die zich in het nieuwbouwprogramma zouden kunnen voordoen. Ook bevat de financiering een bijdrage van circa € 32 miljoen om de openingsbalans van NRG|PALLAS te versterken en financiële tegenvallers binnen de NRG activiteiten op te vangen. Wanneer financiële tegenvallers groter zijn dan de ingebouwde buffers, zal NRG|PALLAS mogelijkerwijs de consequenties bij de Staat neerleggen. VWS zal in dat geval een met de betrokken departementen afgestemd dekkingsvoorstel aan het kabinet voorleggen.

Inrichting van governance van het nieuwbouwprogramma

Om deze reden is het belang dat de Staat goed zicht en invloed houdt op de kosten, doorlooptijden en risico's van het PALLAS-project en actief betrokken blijft bij de bedrijfsvoering van de NRG|PALLAS. De afspraken hierover zijn vastgelegd in de concept-statuten van NewCo en de concept-financieringsovereenkomsten. De bevoegdheden van de Staat als aandeelhouder worden ingevuld, zoals dat bij staatsdeelnemingen gebruikelijk is. De afspraken gaan onder andere over de voorwaarden waaronder de financiering verstrekt mag worden, het getrancheerd verstrekken van de financiering, rapportage verplichtingen op kwartaal- en maandbasis, mogelijkheid voor de Staat om audits uit te voeren en op te leggen en goedkeuring te geven over belangrijke wijzigingen in de uitvoering van het project. Een belangrijke afspraak is dat de bouw pas mag starten na een positieve uitkomst van een zogenaamde *gate review*, waarin beoordeeld wordt of het project en de projectorganisatie klaar is om te starten met de bouwfase.

Opzetten van een projectorganisatie aan de zijde van de Staat

Om goed toezicht en invloed te kunnen houden op NRG|PALLAS en in het bijzonder op het nieuwbouwbouwprogramma moet aan de kant van de Staat de benodigde kennis en ervaring gebundeld worden. Hiervoor wordt onder verantwoordelijkheid van VWS een projectorganisatie ingericht mede op basis van bestaande werkwijze en gebruiken bij Rijkswaterstaat op het gebied van grote infrastructurele projecten (Beheersmodel Grote Projecten) en de principes van "opgave gericht samenwerken" tussen departementen. Daarbij wordt de projectorganisatie bijgestaan door verschillende adviseurs waaronder een technisch adviseur (Mott MacDonald), juridisch adviseur en financieel adviseur. Mott MacDonald is een toonaangevende dienstverlener op het gebied van *Lenders Technical Advisory Services* (adviseur van kapitaalverstrekkende instanties voor grote

infrastructurele projecten) en heeft ruime ervaring op het gebied van grootschalige infrastructuur projecten, waaronder nucleaire projecten. Ervaringen die opgedaan worden met de bouw van de PALLAS-reactor, zijn ook relevant in het licht van het voornemen van het kabinet om op langere termijn twee nieuwe kerncentrales voor de opwekking van elektriciteit te realiseren.

Staatssteun
Financiering kan alleen verstrekt worden als de Europese Commissie getoetst heeft of sprake is van staatssteun en, zo ja, of deze verenigbaar is met het Verdrag betreffende de werking van de EU. De procedure bij de Commissie is begonnen met een prenotificatie, waarbij informele afstemming plaatsvindt tussen de Nederlandse overheid en de Commissie over het steunvoornemen, waarmee eventuele onduidelijkheden kunnen worden weggenomen. Dan volgt de notificatie, waarin de Commissie beoordeelt of de steunmaatregel verenigbaar is en daarover een besluit neemt. De Commissie streeft er zoveel mogelijk naar binnen 18 maanden na de inleiding van de procedure een besluit vast te stellen. Pas nadat de Commissie een besluit heeft genomen over de al dan niet verenigbaarheid van de steunmaatregel, mag de steunmaatregel al dan niet worden verstrekt (*standstill* beginsel). De Commissie betrekt naar verwachting de volgende elementen bij haar beoordeling: het publieke alsmede Europese belang bij de voorgenomen steunmaatregel, de mogelijke marktverstorende effecten en de mitigatie daarvan. De afgelopen jaren is reeds informeel contact geweest met de Commissie over eventuele steunmaatregelen met betrekking tot PALLAS.

Hoofdstuk 4: Afbouwen reactor; maatschappelijke gevolgen en kosten(besparingen)

Hoofdpunten:

- Negatieve gevolgen van het stopzetten van het PALLAS-project zijn het risico op toekomstige tekorten van isotopen in Europa, minder invloed op de totstandkoming van prijzen van nucleaire kankergeneesmiddelen, minder snelle toegang van Nederlandse patiënten tot de nieuwste kankerbehandelingen, verlies nucleaire kennisbasis en verlies van werkgelegenheid in Noord-Holland;
- Positieve gevolgen zijn dat er minder radioactief afval in Nederland opgeslagen hoeft te worden als gevolg van de isotopenproductie. Verder zal de nucleaire infrastructuur van NRG worden ontmanteld en het terrein teruggebracht worden naar haar oorspronkelijke staat;
- Als PALLAS stopgezet wordt en als de HFR uiteindelijk wordt uitgeschakeld (waarna NRG afgewikkeld wordt en het terrein in oorspronkelijke staat moet worden teruggebracht) dan zijn hier kosten aan verbonden die kunnen oplopen tot € 488 miljoen, waarvan € 341 miljoen aan niet terugbetaalde leningen. Deze kosten zullen naar alle waarschijnlijkheid niet door NRG gedragen kunnen worden.

4.1 Inleiding

Een nieuwe reactor biedt de beste waarborg voor de voorzieningszekerheid van medische isotopen, en voor de ontwikkeling van toekomstige therapieën. Echter, zoals in hoofdstuk 3 geschetst, brengt de bouw van een reactor hoge investeringen en risico's met zich mee. In dit hoofdstuk wordt geschetst wat de maatschappelijke gevolgen en kosten(besparingen) zijn van de keuze om als overheid niet te investeren in de bouw van een nieuwe reactor.

4.2 Maatschappelijke gevolgen

4.2.1 Gevolgen voor de beschikbaarheid van medische isotopen in Europa

Indien besloten wordt geen nieuwe reactor te bouwen, kan de beschikbaarheid en betaalbaarheid van medische isotopen op de (middel)lange termijn onder druk komen te staan. De verwachting is dat vier bestaande verouderde Europese reactoren (waaronder de HFR) vóór 2040 buiten bedrijf worden gesteld (figuur 6). De twee reactoren die overblijven, zijn vanwege de focus op onderzoek, niet in staat aan de continue Europese vraag naar molybdeen-99/technetium-99m te voldoen[iv]. Ook het MYRRHA-project, dat vanaf ongeveer 2037 de Belgische BR2-reactor moet vervangen, zal in de eerste plaats zijn gericht op nucleair onderzoek. Voor molybdeen-99 (en lutetium-177) zijn wel alternatieve productiemethoden in ontwikkeling, maar die technieken moeten zich nog bewijzen (zie paragraaf 5.3.3). Ook is onzeker hoeveel isotopen via initiatieven als SHINE daadwerkelijk op Europese bodem geproduceerd zullen worden. Ten aanzien van therapeutische isotopen geldt verder dat een aantal alleen met een reactor kan worden gemaakt. Europa wordt waarschijnlijk afhankelijker van productie in landen buiten Europa, dan nu het geval is. Aangezien het onzeker is of de (nieuw te ontwikkelen) productiecapaciteit buiten Europa toereikend zal zijn, kan de toekomstige beschikbaarheid van met name innovatieve (kanker)behandelingen voor patiënten in Europa onder druk komen te staan. Doordat er geen voorraden aangehouden kunnen worden, kunnen tekorten direct impact hebben op het leven van patiënten. Bijvoorbeeld in de vorm van uitgestelde of minder effectieve behandeling of het risico op onder- of overbehandeling wordt vergroot door suboptimale diagnostiek. Indien zich tekorten (van bijvoorbeeld diagnostische isotopen) voordoen, kan dat ook impact hebben op de betaalbaarheid.

[iv] NucAdvisor[2]: "Production capabilities of reactors whose primary missions is research (e. g. FRM II, RJH, ILL) must be considered with precaution as research activities generally impact their load factor. The number of irradiation channels simultaneously available are also limited as compared to reactors dedicated more to nuclides production" (….) "From 2035 onward, according to the life extension possibilities of BR2, HFR, Maria and LVR15, reactor's production capacities will decline. From 2040, only RJH and FRM II will remain online if no new large installations are built. Their capacities are unable to cover fully EU needs, not only for 99Mo, but overall for essential therapeutic β-emitters nuclides such as NCA 177Lu, 131I, etc."

4.2.2 Gevolgen voor de Nederlandse patiënt en de kosten van nucleaire geneesmiddelen

Nederland is de grootste wereldwijde producent van medische isotopen. Dit heeft een bijzonder innovatiecluster voortgebracht met veel onderlinge afhankelijkheden. Zonder nieuwe reactor gaat er op den duur een essentiële speler in een brede keten voor de ontwikkeling van medische isotopen verloren. Dit kan ertoe leiden dat minder innovatief onderzoek in Nederland plaatsvindt en dat de aantrekkelijkheid van Nederland als investerings- en vestigingslocatie verslechtert. Voor de Nederlandse patiënt kan dit ertoe leiden dat ze minder vaak geïncludeerd worden in klinische studies. Patiënten verliezen daarmee toegang tot innovatieve en experimentele behandelingen. Daarnaast neemt het risico op hoge prijzen voor nieuwe dure geneesmiddelen toe.

4.2.3 Gevolgen natuur, milieu en omgeving

Wanneer de HFR uit gebruik wordt genomen, zal er, na afvoer van het historisch radioactief afval naar COVRA en de ontmanteling, geen radioactief afval meer geproduceerd worden in Petten. Het terrein moet terug worden gebracht naar haar oorspronkelijke staat en Staatsbosbeheer krijgt haar eigendom terug. In overleg met de gemeente Schagen kan een nieuwe bestemming worden gevonden voor het gebied in de Pettemerduinen. Zonder nieuwe bouwplannen, zou dit in Noord-Holland Noord ruimte creëren binnen de stikstofbepalingen.

4.2.4 Gevolgen nucleaire kennisinfrastructuur en werkgelegenheid

NRG voert taken uit op het gebied van onafhankelijk fundamenteel en toegepast nucleair onderzoek, het adequaat en kostenefficiënt verwerken en afvoeren van het historisch radioactief afval, onafhankelijk toegepast onderzoek op het gebied van duurzame energie en onafhankelijke beleidsadvisering. Daarnaast voert NRG ook nucleair onderzoek uit in opdracht van derde partijen. Zo heeft NRG een expertfunctie opgebouwd voor onder andere het valideren van reactorbrandstof, materiaalonderzoek en onderzoek naar gesmolten zout reactoren.

Zonder opvolger voor de HFR gaat ook deze Nederlandse expertfunctie en opgebouwde kennis op termijn verloren en zullen experts zich buiten Nederland vestigen. NRG speelt met de HFR en gerelateerde activiteiten een rol in het creëren en in stand houden van hoogwaardige werkgelegenheid in Noord-Holland Noord. Op de locatie in Petten betreft het 1.000 directe en 1.000 indirecte banen, zo becijferde het RIVM.[9] Afnemers van diensten van NRG, zoals Curium, zullen contracten aan moeten gaan met andere productielocaties. Het stopzetten van het PALLAS-project, het ontmantelen van de HFR en een mogelijk vertrek uit Nederland van ketenpartners, heeft een effect op de werkgelegenheid in Noord-Holland en daarbuiten in de keten.

4.3 Kosten en kostenbesparingen

Het niet realiseren van een nieuwe reactor, maakt dat er niet geïnvesteerd hoeft te worden in de bouw. Nederland wordt niet belast met hoge investeringen en budgettaire risico's rondom de nieuwbouw en de *businesscase* van PALLAS. Op de langere termijn (na de ontmanteling van de reactor en de nucleaire gebouwen in Petten) is geen toezicht benodigd vanuit de ANVS. De subsidie die wordt verstrekt door het ministerie van EZK (€ 7 miljoen subsidie per jaar aan NRG voor onderzoek naar onder andere kernenergie) kan uiteindelijk worden beëindigd.

Tegelijkertijd zijn er ook kosten verbonden aan de afbouw. Bepaalde kosten, die gekoppeld zijn aan de ontmanteling van de nucleaire gebouwen, kunnen niet worden gefinancierd uit de exploitatie van het beoogde PALLAS-programma. Daarbij zijn sommige kosten ook hoger, omdat het bedrijfsterrein teruggebracht moet worden in de oorspronkelijke staat. Als gevolg daarvan kan NRG|PALLAS een aantal uitstaande publieke leningen niet meer terug betalen. Het betreft enerzijds kosten die PALLAS aangaan en anderzijds kosten die NRG als exploitant van de HFR aangaan (zie tabel 3). Deze kosten zullen naar alle waarschijnlijkheid niet door NRG gedragen kunnen worden.

Tabel 3: Geschatte financiële implicatie stopzetten PALLAS-project

	PALLAS	2022		
Publieke leningen		235		
Afwikkelingskosten		6		
	TOTAAL	241		
	NRG	**2026**	**OF**	**2030**
Publieke leningen		95		106
Saldo afwikkelingskosten		152		102
	TOTAAL	247		208
TOTAAL (€ mln)	-	488		449

Benadering financiële implicatie per 31-12-2021 door KPMG in overleg met NRG. Publieke leningen zijn inclusief verschuldigde rente.
NB 1: bovenstaande bedragen zijn exclusief de ontmantelingskosten van de HFR zelf: de Europese Commissie is eigenaar en verantwoordelijk voor de ontmantelingskosten.
NB 2: Verder is er geen rekening gehouden met onvoorziene *standstill* van de HFR.

Aan PALLAS zijn leningen verstrekt door de provincie Noord-Holland (€ 40 miljoen) en de Staat (€ 186 miljoen). Dit betreft € 226 miljoen. Inclusief de verschuldigde rente komt dit neer op een totaalbedrag van € 235 miljoen. Daarnaast zal PALLAS kosten moeten maken om de PALLAS-organisatie op te heffen en het personeel (circa 60 werknemers) te laten afvloeien. De kosten hiervoor zijn naar verwachting minimaal € 6 miljoen.

Als het PALLAS-project wordt stopgezet, betekent dit dat er ook voor NRG geen langetermijnperspectief bestaat. KPMG heeft in overleg met NRG berekend welke kosten een beheerste afbouw met zich mee zou kunnen brengen. Hierbij is als uitgangspunt het jaar 2026 gekozen, omdat op dat moment het opruimen van het historisch radioactief afval is afgerond en NRG in 2026 de uitstaande leningen aan EZK zou moeten terugbetalen.

Bij het afbouwen in 2026 zal NRG niet in staat zijn om de door EZK verstrekte leningen af te lossen. Deze leningen moeten worden afgeboekt (een bedrag van € 95 miljoen, inclusief geactiveerde rente tot en met 2026). De verwachting is dat er als gevolg van vroegtijdig vertrek van klanten omzetverlies plaatsvindt. Daarnaast zullen diverse kosten tijdelijk doorlopen na 2026. Zo moeten de brandweer en beveiliging aanwezig zijn, totdat alle nucleaire gebouwen zijn ontmanteld. De aanvullende kosten voor het afwikkelen van de NRG-organisatie en het terugbrengen van het terrein in zijn oorspronkelijke staat, worden geschat op circa € 152 miljoen. In principe ligt de verantwoordelijkheid voor deze kosten bij NRG. Echter, NRG heeft geen financiële middelen om deze kosten te dragen. Dit saldo afwikkelingskosten is exclusief de ontmanteling van de reactor zelf. Dit is een verantwoordelijkheid van de Europese Commissie als eigenaar van de HFR (deze kosten zijn ook niet meegerekend in het PALLAS-scenario).

Er kan ook gerekend worden met een verlengde tijdslijn voor afbouw, waarin de reactor openblijft tot 2030. De kosten voor het afbouwen van NRG vallen dan lager uit, omdat er langer inkomsten zijn uit de verkoop van isotopen. Hierin is niet verwerkt wat de eventuele kosten zijn van noodzakelijke investeringen in de HFR bij onverwachte defecten en of deze investeringen tegen die tijd nog kostendekkend zijn. Ook in dit scenario is de verwachting dat er als gevolg van het afbouwen van NRG er klanten vertrekken en omzetverlies zal plaatsvinden (zie paragraaf 5.3.1).

4.4 Geen oplossingsrichting: over 3-5 jaar alsnog beslissen

In de verkenning naar alternatieven om de voorzieningszekerheid van medische isotopen te borgen, is aan de orde geweest of het mogelijk is om het PALLAS-project tijdelijk te ‘bevriezen’, bijvoorbeeld voor een periode van drie of vijf jaar. Dit zou meer zicht geven op de ontwikkelingen in de markt (kansrijkheid alternatieve productietechnologieën) en op de vraagontwikkeling met betrekking tot therapeutische isotopen.

Dit is geen oplossingsrichting. Als de besluitvorming over het PALLAS-project wordt uitgesteld, is het niet realistisch om te verwachten dat over drie of vijf jaar er voortgebouwd kan worden op de ‘bevroren’ kennis en ervaring die tot nu toe is opgedaan. Deze kennis is grotendeels gekoppeld aan de huidige PALLAS-organisatie (en partnerbedrijven), die bij uitstel moet worden afgebouwd.

Instandhouding kost de Staat te veel geld en daarnaast zal personeel elders op zoek gaan naar baanzekerheid. Als over vijf jaar toch het besluit genomen wordt om een nieuwe reactor te realiseren dan begint het proces grotendeels opnieuw. De realisatie van een nieuwe reactor vanaf dat moment kan weer 10-15 jaar gaan duren. De investering tot op heden moet mogelijk deels opnieuw worden gedaan. Gedurende de bouw van de nieuwe reactor moet de HFR operationeel blijven om bij te dragen aan een continue productie van medische isotopen en voorzieningszekerheid. Het is op voorhand onzeker of de verouderde HFR langer dan 2030 in bedrijf kan blijven (zie paragraaf 5.3.1).

Omdat het tijdelijk bevriezen van het project in feite neerkomt op over een aantal jaar 'opnieuw beginnen', wordt dit scenario niet geadviseerd.

Hoofdstuk 5: Het 0-scenario

Hoofdpunten:

- In een scenario zonder reactor loopt Nederland minder budgettaire risico's, maar zijn we wel afhankelijker van wat er op de internationale markt gebeurt qua beschikbaarheid en betaalbaarheid;
- Er is een aantal handelingsopties denkbaar om de risico's op tekorten zoveel mogelijk te mitigeren. Zoals het verlengen van de levensduur van de HFR (tijdelijke oplossing waarbij tijd wordt gekocht voor nieuwe initiatieven), het vergroten van de zelfvoorzienendheid voor in ieder geval diagnostische isotopen en het stimuleren van marktontwikkelingen en initiatieven in andere landen;
- Deze mitigerende maatregelen bieden geen garantie dat de toekomstige voorziening van medische isotopen voor patiënten in Nederland is zeker gesteld.

5.1 Inleiding

In dit scenario wordt geen nieuwe reactor gebouwd in Nederland. De Staat wordt niet geconfronteerd met hoge investeringen en budgettaire risico's rondom de nieuwbouw en *businesscase* van PALLAS. Wel zijn er investeringen nodig om de huidige HFR zo lang mogelijk operationeel te houden en zijn er additionele kosten om de nucleaire gebouwen in Petten volledig te ontmantelen (na het uit bedrijf nemen van de HFR). Deze kosten zijn in de eerste plaats voor rekening van NRG, maar NRG heeft naar alle waarschijnlijkheid onvoldoende financiële middelen om deze kosten te dragen.

Of er na het uit bedrijf nemen van de HFR voldoende aanbod van isotopen zal zijn om te voldoen aan de vraag, is voor een belangrijk deel afhankelijk van marktontwikkelingen en initiatieven in andere landen. Zoals in hoofdstuk 1 geschetst is de overheid in het Nederlandse zorgstelsel geen inkoper van medische isotopen (of andere geneesmiddelen). Ziekenhuizen kopen isotopen bij farmaceutische bedrijven (en produceren ze soms zelf in cyclotrons). Omdat er geen veiligheidsvoorraad van radioactieve isotopen kan worden aangelegd, ligt bij het (Europese) voorzieningszekerheid beleid voor isotopen vooral de focus op de productiecapaciteiten. Er zijn echter wel handelingsopties voor de Nederlandse overheid om de risico's op tekorten voor de Nederlandse patiënt waar mogelijk te mitigeren. In dit hoofdstuk wordt daar nader op ingegaan.

5.2 Situatieschets: in 2030 wordt de HFR stilgezet

In uitgebreide Europese studies, die in opdracht van de Europese Commissie zijn uitgevoerd, is geschetst in welk scenario de EU terecht komt wanneer er geen additionele reactor gerealiseerd wordt.[1,2] In die schets wordt geconcludeerd dat in 2040 alleen de onderzoeksreactoren JHR en FRM II (en mogelijk MYRRHA) overblijven voor de productie van medische isotopen. Dit resulteert in onvoldoende productiecapaciteit om in de vraag naar diagnostische en therapeutische isotopen te voorzien. Daarbij wordt geschetst dat er in Europa ook onvoldoende cyclotron productiecapaciteit is om in de vraag naar diagnostische PET-isotopen te voorzien. Dit laatste is echter niet van toepassing op Nederland (zie paragraaf 5.3.2).

In de meest positieve scenarioschets uit het Europese rapport heeft minimaal één, in Europa gevestigde, nieuwe technologie, zoals SHINE of SMART, een grootschalige en betrouwbare radio-isotopen productie kunnen realiseren (zie paragraaf 5.3.3). Wellicht is het ook gelukt om de levensduur van een of meer verouderde Europese reactoren te verlengen. Het is ook een hypothetische mogelijkheid dat de nieuw gebouwde onderzoeksreactor in Frankrijk zijn onderzoeksfunctie vermindert ten faveure van isotopenproductie (als reactie op het wegvallen van de Nederlandse productie) (zie paragraaf 5.3.4). Als bovenstaande ontwikkelingen plaatsvinden dan kan Europa in ieder geval zelfvoorzienend blijven voor diagnostische isotopen en deels voor therapeutische isotopen. Echter voor de overige, met name therapeutische isotopen wordt geschetst dat Europa afhankelijk zal worden van productiecapaciteit van landen buiten Europa.

5.3 Handelingsopties

Alhoewel het 0-scenario altijd zal leiden tot meer afhankelijkheden en onzekerheden, is er wel een aantal handelingsopties denkbaar om een deel van de voorzieningszekerheid risico's te mitigeren. Hierbij wordt alleen uitgegaan van de Nederlandse situatie en belangen, niet de Europese.

5.3.1 Verlengen levensduur HFR

In de hierboven beschreven schets (hoofdstuk 4) van een beheerste afbouw, is uitgegaan van sluiting van de HFR in 2026. Technisch gezien kan de HFR naar verwachting echter ook ná 2026 nog operationeel zijn. Hiervoor heeft NRG een verouderingsbeheersingsplan opgesteld. Dit plan is door technisch adviseur MACE beoordeeld. Deze concludeert dat de HFR naar verwachting tot in ieder geval 2030 veilig en betrouwbaar in bedrijf kan blijven.[10] Hiervoor zijn wel aanvullende investeringen nodig en de onderhoudskosten zullen toenemen. Ook zal de HFR maar een deel van de snel stijgende vraag naar therapeutische isotopen (met name lutetium-177) kunnen opvangen.

Of de HFR ook ná 2030 in bedrijf kan blijven, is nu niet te bepalen, gezien de ouderdom en omdat het te ingewikkeld is om technisch zo ver vooruit te kijken. De recente stilval van de HFR (januari 2022) vanwege een lekkage, laat zien dat zich mede als gevolg van de ouderdom onverwachte voorvallen kunnen voordoen die een grote impact kunnen hebben. Verlenging van de levensduur tot in ieder geval 2030 biedt dus voor de korte termijn, tot op zekere hoogte, zekerheid voor de beschikbaarheid van medische isotopen.

5.3.2 Meer inzet van cyclotron-geproduceerde isotopen en PET scans

Voor diagnostische beeldvorming met isotopen worden SPECT scans (reactor-geproduceerde isotopen) en PET scans (cyclotron-geproduceerde isotopen) gebruikt. PET isotopen hebben over het algemeen een korte vervaltijd en kunnen niet over lange afstanden worden vervoerd. Vandaar dat de meeste dicht bij ziekenhuizen in cyclotrons worden geproduceerd. De vraag naar diagnostische PET isotopen neemt naar verwachting toe (zie bijlage 4 en 5). In de Europese studies is geschetst dat het voor de zelfvoorzienendheid van Europa van belang is dat de cyclotroncapaciteit wordt vergroot.[1] In de analyse van Technopolis, die in dit kader in opdracht van VWS is uitgevoerd, blijkt dat in Nederland al voldoende cyclotrons aanwezig zijn om in de eigen vraag te voorzien (zie bijlage 5). Daarnaast leveren in Nederland gevestigde farmaceuten, zoals Curium en GE Healthcare, ook cyclotron-geproduceerde isotopen met een langere halfwaardetijd aan landen buiten Nederland en zelfs Europa. Daarmee is de verwachting dat zich in Nederland geen tekorten aan cyclotron-geproduceerde isotopen zullen voordoen (zie bijlage 5). Ook niet als een deel van de SPECT diagnostiek op termijn vervangen wordt door (duurdere) PET scans. Overigens kan niet alle SPECT diagnostiek worden vervangen door PET diagnostiek. Daarnaast kunnen cyclotrons vrijwel geen therapeutische isotopen produceren.

5.3.3 Alternatieve productiemethoden monitoren en indien mogelijk beïnvloeden

Alternatieve productie van diagnostische isotopen

Een aantal isotopen dat traditioneel gezien alleen in een reactor kan worden gemaakt, kan naar verwachting in de toekomst ook door middel van alternatieve technologieën, zoals de complexe versnellers SHINE (VS) en SMART (België), worden gemaakt. De bedrijven willen met verschillende technologieën molybdeen-99 gaan produceren. Wanneer één van beide erin slaagt dit in Europa op industriële schaal, betrouwbaar en continu te leveren, dan is er na 2040 in Europa voldoende molybdeen-99 beschikbaar (tevens uitgaande van de geplande productie in de reactoren JHR en FRM II). Daarvoor is het van belang dat duidelijkheid wordt verschaft over einddata voor productie in de huidige verouderde reactorvloot, zodat deze nieuwe spelers een positie in de diagnostische isotopen markt kunnen innemen. Ook buiten Europa zijn partijen bezig molybdeen-99 via nieuwe technologieën te produceren en vermarkten. SMART heeft de ambitie in 2028 molybdeen-99 op de markt te brengen. SHINE heeft zich ten doel gesteld eind 2023 in de VS en in 2026 in Nederland molybdeen-99 te gaan produceren. De planningen zijn een punt van aandacht en zijn al eens eerder opgeschoven in tijd.

Alternatieve productie van therapeutische isotopen

Vanaf 2030 wordt er een grote groei in de vraag naar therapeutische isotopen verwacht, voornamelijk lutetium-177. Verschillende initiatieven zijn in ontwikkeling voor de productie van therapeutische isotopen, maar niet alle reactor-geproduceerde medische isotopen kunnen in de toekomst met alternatieve technologieën geproduceerd worden. SMART kan deze isotopen technologisch niet produceren en SHINE verwacht in ieder geval lutetium-177 te kunnen

produceren, waarvan de technologische haalbaarheid is onderzocht door het RID (bijlage 3), en een beperkt aantal andere therapeutische isotopen. SHINE (zie ook paragraaf 5.2) is een groot nieuw Amerikaans initiatief dat deels door de Amerikaanse overheid is gesubsidieerd (ca. $ 100 miljoen) en dat voor een groot deel wordt gefinancierd door Amerikaans *venture capital* (o.a. *Koch Disruptive Technologies*). Mede op verzoek van de Tweede Kamer heeft het ministerie van VWS in 2021, samen met de Provincie Groningen en de Investerings- en ontwikkelingsmaatschappij voor Noord-Nederland (NOM) een lening van € 20 miljoen toegezegd en deels verstrekt aan SHINE voor de realisatie van een complexe deeltjesversneller in Veendam. Er kan een mitigatie van toekomstige Europese tekorten plaatsvinden wanneer SHINE, in de toekomst, therapeutische isotopen zoals jodium-131 en lutetium-177 in Europa op grote schaal gaat produceren. Of SHINE in Europa daadwerkelijk een betrouwbare productie kan opzetten voor grote batches lutetium-177 (zonder hulp van bestraling in reactoren), welke isotopen SHINE vanuit commercieel oogpunt uiteindelijk besluit te produceren en tegen welke prijs, ligt niet binnen de invloedssfeer van de Nederlandse overheid. Bij wereldwijde schaarste, duurdere productiemethoden en monopolisatie door een beperkt aantal producenten is een prijsopdrijvend effect denkbaar. Het spectrum van beschikbare therapeutische isotopen kan verschralen wanneer grote farmaceutische bedrijven zich beperken tot de commercieel meest aantrekkelijke isotopen voor behandeling van indicaties in grote patiënten populaties.

5.3.4 Europese dialoog en stimuleren andere EU reactor-initiatieven

In het 0-scenario zal de oplossing voor voorzieningszekerheid zoveel mogelijk in Europees verband gezocht moeten worden. De eerdergenoemde rapporten van Technopolis en NucAdvisor benadrukken ook het belang van Europese samenwerking.[1,2] Nederland heeft recent samen met andere lidstaten gepleit voor een meer gecoördineerde aanpak van dit vraagstuk door de Europese Commissie, onder de vlag van SAMIRA (de strategische agenda voor medische isotopen).[11] Nederland zal het belang van samenwerking blijven uitdragen. Momenteel bestaat er geen initiatief in Europa voor de bouw van een reactor voor de grootschalige productie van medische isotopen. De Europese studies en gesproken experts verwachten dat de nadruk van de JHR, FRM II en MYRRHA zal liggen op onderzoek in plaats van productie. Het is echter niet uit te sluiten dat door het wegvallen van PALLAS (en het marktaandeel van de HFR) deze reactorinitiatieven alsnog hun focus deels zullen verleggen naar de productie van medische isotopen. Nederland heeft hierover weinig regie, maar kan hierover in EU verband het gesprek initiëren of financiële deelname aan deze initiatieven verkennen.

5.3.5 HOR Delft inzetten voor innovatie en fase 1 onderzoek

Om de toegang tot innovatieve behandelingen voor Nederlandse patiënten te kunnen behouden, kunnen er mogelijk afspraken met het RID gemaakt worden, om kleine hoeveelheden medische isotopen in de HOR te maken voor fase I klinische studies. Het RID heeft hiervoor de technische mogelijkheden en expertise. Een deel van de opgebouwde kennis op medisch nucleair gebied kan op deze manier mogelijk in stand gehouden worden. Het RID voert echter ook andere onderzoeksprogramma's uit, waardoor er een afweging gemaakt moet worden op welke manier de capaciteit van de onderzoeksreactor wordt ingezet. Omdat er alleen sprake kan zijn van kleine hoeveelheden (ten behoeve van klinische studies) biedt dit scenario geen oplossing met het oog op de voorzieningszekerheid.

Hoofdstuk 6: Conclusie

Een nieuwe reactor in Nederland biedt de beste waarborg voor de toekomstige voorzieningszekerheid en betaalbaarheid van medische isotopen. Nederlandse patiënten blijven dan profiteren van de excellente zorg met medische isotopen en ze behouden vroege toegang tot (kanker)behandelingen, bijvoorbeeld in klinisch onderzoeksverband (ook als het gaat om onderzoek naar behandelingen voor kleine patiëntpopulaties). Met een nieuwe reactor behoudt de EU, en daarmee Nederland, haar strategische positie op de wereldmarkt voor isotopen en wordt niet verder afhankelijk van monopolistische tendensen of niet-Europese statelijke actoren. Realisatie van het PALLAS-programma geeft Nederland meer regie op een belangrijke waardeketen in de geneesmiddelenmarkt. Bovendien behoudt Nederland daarmee haar unieke toppositie in het nucleair (medisch) domein en de hoogwaardige werkgelegenheid die daarmee gepaard gaat. De bouw van een nieuwe reactor kent niettemin (budgettaire) risico's. De investeringskosten van het PALLAS-project bedragen circa € 1,8 miljard met een terugverdientijd van circa 30 jaar.

In het 0-scenario, zonder reactor, zijn er opties om de risico's voor de Nederlandse zorg zoveel mogelijk te mitigeren. Op het terrein van de diagnostiek is een gedeeltelijke verschuiving naar beeldvorming met cyclotron-geproduceerde isotopen mogelijk. Wanneer alternatieve technologieën zoals SHINE en/of SMART erin slagen om in Europa op industriële schaal en betrouwbaar te produceren, dan zijn er na 2040 in Europa waarschijnlijk voldoende diagnostische isotopen beschikbaar (uitgaande van de geplande productie in de reactoren JHR en FRM II).

Voor de productie van therapeutische isotopen, die gebruikt worden voor met name kankerbehandelingen, is er geen volwaardig alternatief voor een reactor. Zoals geschetst wordt er in 2040 in Nederland een 50 keer grotere vraag naar lutetium-177, een therapeutische isotoop, verwacht als in 2020. Nederland wordt zonder PALLAS afhankelijker van marktontwikkelingen (qua aanbod en qua prijs). Dit heeft te maken met het verlies aan productiecapaciteit in Europa, de verwachte wereldwijde toename in vraag naar therapeutische isotopen en het bijzondere karakter van de publieke en private ketenpartners binnen de nucleaire geneesmiddelenontwikkeling.

Het langer in bedrijf houden van de HFR is technisch gezien mogelijk tot 2030. Dit zal echter oplopende kosten en risico's met zich meebrengen vanwege de ouderdom van de reactor. Extra investeringen in de HFR zijn – ingeval PALLAS niet wordt gerealiseerd – hoogstwaarschijnlijk minder kosteneffectief, omdat verwacht wordt dat de HFR zonder toekomstperspectief marktaandeel zal verliezen.

In beide scenario's blijft de verantwoordelijkheid voor de kosten van het uiteindelijk ontmantelen van de HFR bij de Europese Commissie, de eigenaar van de HFR. NRG is verantwoordelijk voor het afvoeren van het historisch afval en ontmanteling van haar eigen nucleaire installaties. Bij de realisatie van PALLAS is er sprake van een beperkte ontmanteling van NRG installaties, die gedekt is in het investeringsvoorstel. Zonder PALLAS zal NRG al haar nucleaire installaties moeten ontmantelen na het uit bedrijf nemen van de HFR. In principe ligt de verantwoordelijkheid voor deze kosten bij NRG. NRG heeft naar alle waarschijnlijkheid onvoldoende financiële middelen om deze kosten te dragen.

Afkortingenlijst:

ANVS	Autoriteit Nucleaire Veiligheid en Stralingsbescherming
BR2	*Belgium Reactor 2*
CANDU	CANada Deuterium Uranium
DIFFER	*Dutch Institute for Fundamental Energy Research*
EIB	Europese Investeringsbank
EMA	*European Medicines Agency*
ESA	*Euratom Supply Agency*
EU	Europese Unie
Euratom	Europese Gemeenschap voor Atoomenergie (*European Atomic Energy Community*)
EZK	Economische Zaken en Klimaat
FRM II	*Research Neutron Source Heinz Maier-Leibnitz* (Duitsland)
GMP	*Good manufacturing practice*
HALEU	*High-Assay Low-Enriched Uranium*
HCL	*Hotcell laboratories*
HFR	Hoge Flux Reactor (Nederland)
HOR	Hoger Onderwijs Reactor (Nederland)
IAEA	Internationaal Atoomenergieagentschap (*International Atomic Energy Agency*)
IGJ	Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
JHR	Jules Horowitz Reactor (Frankrijk)
JRC	*Joint Research Centre*
JRC-IET	*Joint Research Centre, Institute for Energy and Transport*
MYRRHA	*Multi-purpose hYbrid Research Reactor for High-tech Applications* (België)
NHC	*Nuclear Health Centre*
NMEU	*Nuclear Medicine Europe*
NOM	Investerings- en Ontwikkelingsmaatschappij voor Noord-Nederland
NRG	*Nuclear Research and Consultancy Group*
NRU	*National Research Universal* (Canada)
NWO	Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek
NZa	Nederlandse Zorgautoriteit
OECD	Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (*Organisation for Economic Cooperation and Development*)
OECD-NEA	OECD *Nuclear Energy Agency*
PALLAS	Stichting Voorbereiding PALLAS-reactor
PET	Positronemissietomografie
PSMA	Prostaat specifiek membraan antigeen
RID	Reactorinstituut Delft
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RRF	Europese Faciliteit voor Veerkracht en Herstel (*Recovery and Resilience Facility*)
RWMP	*Radioactive Waste Management Program*
SAMIRA	*Strategic Agenda Medical Ionising Radiation Applications*
SMART	*System-integrated Modular Advanced ReacTor* (België)
SPECT	*Single-photon emission computerized tomography*
TU Delft	Technische Universiteit Delft
TU/e	Technische Universiteit Eindhoven
VK	Verenigd Koninkrijk
VS	Verenigde Staten
VWS	Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Definitielijst:

Apotheekbereiding / Magistrale bereiding

Apotheken mogen voor een individuele patiënt en op kleine schaal zelf een geneesmiddel bereiden. Dit heet ook wel een apotheekbereiding of magistrale bereiding. Ook zulke apotheekbereidingen moeten voldoen aan wettelijke kwaliteitseisen. Daar houdt de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) toezicht op.

Calutron

Een verbijzondering van een cyclotron met als doel het verrijken van isotopen (**Cal**ifornia **U**niversity Cyclo**tron**). Een instrument waarin een monster wordt geïoniseerd en vervolgens wordt versneld door elektrische velden en afgebogen door magnetische velden. Hiermee kunnen isotopen worden verrijkt.

Cyclotron

Een circulaire deeltjesversneller, een machine die elektrisch geladen (sub)atomaire deeltjes (vnl. ionen, atoomkernen) een hoge snelheid geeft.

Deeltjesversneller

Een apparaat waarin geladen deeltjes (elementaire deeltjes, baryonen, maar ook zwaardere atoomkernen) tot hoge energieniveaus gebracht worden door ze te versnellen tot zeer hoge snelheden. Dit versnellen gebeurt met behulp van sterke elektromagnetische velden.

Generator

Een generator, ook wel een koe, is een apparaat dat wordt gebruikt om de isotoop te extraheren uit een moederisotoop met een langere halfwaardetijd. Zo wordt bijvoorbeeld een technetium-99m-generator gebruikt om isotoop 99mTc van technetium te extraheren uit molybdeen-99.

Good Manufacturing Practice (GMP)

"Goede manier van produceren" of GMP is een kwaliteitsborgingssysteem voor de humane en veterinaire farmaceutische industrie, de cosmetische industrie en de voedingsmiddelenindustrie. Dit is een vereiste voor de productie van geneesmiddelen.

Halfwaardetijd

De tijd die een isotoop nodig heeft om de helft van haar oorspronkelijke massa te worden door radioactief verval, wordt gemeten als de halveringstijd of halfwaardetijd van die stof.

High-Assay Low-Enriched Uranium (HALEU)

Tot >20% verrijkt uranium-235, wordt doorgaans gebruikt als brandstof voor onderzoeksreactoren en als bronmateriaal voor bestraling in een onderzoeksreactor voor de productie van molybdeen-99, jodium-131 en xenon-133.

Hotcell

Afgeschermde kamers voor het insluiten van radioactieve stoffen en het afschermen van ioniserende straling, om zo op een veilige manier te kunnen werken met radioactieve stoffen. Worden gewoonlijk hete cellen of *hotcell* genoemd. Het woord "*hot*" verwijst naar radioactiviteit. *Hotcells* worden zowel in de kernenergie als in de nucleaire geneeskunde gebruikt.

Neutronenflux

Natuurkundige grootheid. Geeft het aantal neutronen er per tijdseenheid per oppervlakte-eenheid aan. Wordt gebruikt in de kern- en reactorfysica.

Positronemissietomografie (PET) scan

Een 3-dimensionale, non-invasieve, diagnostische, beeldvormende techniek waarbij gebruik wordt gemaakt van radioactief gelabelde stoffen die worden toegediend aan de patiënt. Doordat deze radioactieve stof zich ophoopt in bijvoorbeeld een tumor (of andere afwijkingen in het lichaam) kan door het meteen van de vrijgekomen straling nauwkeurig bepaald worden waar de ziekte zich in het lichaam bevindt. Vrijkomende positronen van de isotoop reageren met elektronen, waarbij er twee gamma fotonen vrijkomen. Deze gammastralen worden gedetecteerd waarbij er een hogere resolutie bereikt wordt dan met SPECT scans.

Radioactief verval

Radioactief verval is het natuurkundig verschijnsel waarbij de kern van een atoom spontaan verandert. Bij deze verandering komt er energie vrij in de vorm van ioniserende straling. Het radioactieve verval wordt uitgedrukt in activiteit. De afname over tijd van de activiteit van een isotoop wordt uitgedrukt in halfwaardetijd.

Reactor

Een installatie waarin een kettingreactie van kernsplijtingen plaatsvindt onder gecontroleerde en stabiele omstandigheden. Splijtstoffen zoals uranium, plutonium en thorium worden bestraald met neutronen waarna ze splijten. Hierbij komen splijtingsproducten, kernenergie en neutronen vrij. Zodoende wordt een bron van neutronen gegeneerd voor bijvoorbeeld onderzoeksdoeleinden, het bereiden van diverse radioactieve isotopen of het produceren van kernenergie.

Stabiele isotopen

Isotopen zijn atomen van hetzelfde chemische element, en dus met hetzelfde aantal protonen, waarin de aantallen neutronen in de atoomkern verschillend zijn. Isotopen zijn stabiel wanneer zij niet aan radioactief verval onderhevig zijn.

Single-photon emission computerized tomography (SPECT)

Een 3-dimensionale, non-invasieve, diagnostische, beeldvormende techniek waarbij gebruik wordt gemaakt van radioactief gelabelde stoffen die worden toegediend aan de patiënt. Doordat deze radioactieve stof zich ophoopt in bijvoorbeeld een tumor (of andere afwijkingen in het lichaam) kan door het meteen van de vrijgekomen straling nauwkeurig bepaald worden waar de ziekte zich in het lichaam bevindt. Gammastraling van deze isotopen worden direct door gamma camera's gemeten, wat een lagere beeldresolutie geeft dan bij PET scans.

Verrijking

Proces om in een bepaalde samengestelde grondstof het percentage van een isotoop ten opzichte van alle andere stoffen te vergroten. Zodoende wordt het percentage van één stof hoger dan in natuurlijke erts voorkomt.

Definitie Europa inclusief Verenigd Koninkrijk (VK)

Waar in dit stuk gesproken wordt over 'Europa' wordt bedoeld: de Europese Unie en het Verenigd Koninkrijk (EU | VK). Waar het enkel de EU betreft (bijvoorbeeld EU besluitvorming of financiering) is dit ook als zodanig aangegeven.

Verschil kerncentrale versus onderzoeksreactor

In een kerncentrale of kernenergiecentrale wordt met de kernreactor elektriciteit opgewekt. In een onderzoeksreactor wordt met de kernreactor straling opgewekt. Met die straling kan onderzoek worden gedaan naar materialen. Ook worden er radioactieve stoffen gemaakt voor medisch onderzoek en voor de genezing van kanker. Die stoffen heten medische isotopen.

Onderzoeksreactoren zijn doorgaans eenvoudiger van opzet en zijn werkzaam bij veel lagere reactorvermogen, druk en temperatuur dan kernenergiecentrales. Een onderzoeksreactor heeft doorgaans als doel om de vrijgekomen neutronen te benutten ten behoeve van onderzoek of het produceren van (medische) isotopen, hiervoor is een relatief hoge neutronenflux wenselijk. Een kerncentrale heeft doorgaans als doel om de vrijgekomen kernenergie om te zetten in elektrische energie. Ten behoeve van efficiënte energie productie heeft een kerncentrale een relatief lage neutronenflux ten opzichte van een onderzoeksreactor. Deze lage neutronenflux maakt het daardoor op natuurkundige gronden inefficiënt om met een kerncentrale medische isotopen te produceren.

Bronnenlijst:

1. NucAdvisor 2021. Mario N., Kolmayer A., Turquet G., Vallée A., Goethals P.E. *Co-ordinated Approach to the Development and Supply of Radionuclides in the EU - N°ENER/D3/2019-231 - Final Report* Vallée A. and Jerrige L. reviewer(s), EUR 30690 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2021, doi:10.2833/120792.
2. Technopolis 2021. Ligtvoet, A., Scholten, C., Davé, A., King, R., Petrosova, L. and Chiti, A., *Study on sustainable and resilient supply of medical radioisotopes in the EU*, Goulart De Medeiros, M. and Joerger, A. editor(s), EUR 30690 EN, Publications Office of the European Union, Luxembourg, 2021, ISBN 978-92-76-37422-0, doi:10.2760/642561, JRC124565.
3. van der Zande A., Wolterbeek B., Leijen C., ism van Rixel V. *Rapport: Naar een Agenda en Platform Nucleaire Technologie en Straling.* 2020. Bijlage bij Kamerstuk IENW/BSK-2020/103063.
4. Technopolis 2016. Zuijdam F., van Barneveld J., de Jong T., Ligtvoet A., Schipper J., Scholten C., Timmerman W. *Rapport: Nucleaire kennisinfrastructuur in Nederland - Inventarisatie en relatie met publieke belangen.* 2016. Bijlage bij Kamerstuk 30196, nr.478.
5. Clinicaltrials.gov data op 14 april 2022 geraadpleegd.
6. COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT on a Strategic Agenda for Medical Ionising Radiation Applications (SAMIRA) Brussels, 5.2.2021 SWD(2021) 14 final
7. Europe's Beating Cancer Plan: A new EU approach to prevention, treatment and care. Communication from the commission to the European Parliament and the Council. Brussels, 3 February 2021.
8. Kamerbrief 33 626, nr. 14. *Oprichting Stichting Voorbereiding Pallas-reactor.* 11 maart 2021.
9. Roobol, L.P. en de Waard, I.R. *Marktontwikkeling en leveringszekerheid voor medische radionucliden.* Aanvulling op RIVM rapport 2019-0101. RIVM briefrapport 2019-0183.
10. Kamerstuk 33626 nr 14, Oprichting Stichting Voorbereiding Pallas-reactor. 2021.
11. Kamerstuk 2022D03243, *Joint Declaration on the Security of Supply of Medical Radioisotopes for Beating Cancer.* 2022. België, Duitsland, Ierland, Luxemburg, Nederland, Polen, Portugal en Tsjechië.
12. Kamerstuk 21501-31 nr. 614, *Motie van de leden Aukje de Vries en Van den Berg over de voorzieningszekerheid van medische isotopen borgen*, 10 juni 2021.
13. Kamerstuk 21501-31 nr. 635, *Europese studie over toekomstige beschikbaarheid van medische isotopen*, 14 oktober 2021.

Bijlagen

1. Tijdslijn besluitvorming tot op heden
2. Eindrapport van de speciaal gezant voor medische isotopen (2022)
3. Rapport Reactor Instituut Delft (2022) - Rapport 177Lu productie met de Shine technologie
4. Gespreksverslagen stakeholdertafel voorzieningszekerheid medische isotopen (2022)
5. Rapport Technopolis Group (2022) - Medical isotope production using local cyclotrons - A comparative study between Denmark and the Netherlands

Ten behoeve van de totstandkoming van deze analyse zijn de volgende additionele documenten gebruikt die vanwege de bedrijfsvertrouwelijke informatie die zij bevatten niet openbaar gemaakt worden:

Investor document NRG|PALLAS
Adviezen externen
   a. Review MACE 2022
   b. Integraal advies KPMG 2022
Financieringsovereenkomsten
   a. Concept Credit Agreement Term Sheet juni 2022
   b. Concept Equity Contribution Agreement juni 2022

Tijdslijn besluitvorming tot op heden (terugblik)

2012 Principebesluit vervanging Hoge Flux Reactor (HFR) – verstrekken lening

- Het uitgangspunt van het kabinetsbeleid in **2012** is dat de vervanging van de HFR in principe een zaak 'van de markt is'. Het is aan private partijen om te zorgen voor een gezonde *business case* waarin de kosten van de reactor zullen worden terugverdiend met inkomsten uit medische isotopen en nucleair onderzoek.
- Verder uitstel van de bouw van een nieuwe reactor werd als onwenselijk gezien. Het sluiten van de HFR zonder dat er een vervanger is zou een mondiaal probleem in de voorziening van medische isotopen en een gat in de nucleaire kennisinfrastructuur in Nederland betekenen.
- Het kabinet en de provincie Noord-Holland hebben in **januari 2012** besloten beiden een bedrag van € 40 miljoen vrij te maken om de eerste stappen te zetten voor realisatie van een nieuwe onderzoeksreactor.

2013 Oprichting Stichting Voorbereiding PALLAS-reactor

- In **april 2013** is de Kamer geïnformeerd over het voornemen tot oprichting door de Staat van de onafhankelijke Stichting Voorbereiding PALLAS-reactor (hierna: Stichting PALLAS).
- In **december 2013** is de bouw van een nieuwe reactor ondergebracht bij Stichting PALLAS.
- De in totaal € 80 miljoen verstrekte lening door de Staat en de provincie Noord-Holland is bedoeld voor het ontwerp, de aanbesteding- en vergunningprocedure en het ontwikkelen van een gezonde *business case* (fase 1).
- Onderdeel van de opdracht aan Stichting PALLAS is om de daadwerkelijke bouw en exploitatie (fase 2 en 3) privaat te financieren en hiervoor financiers te zoeken.

2014 – 2017 Activiteiten Stichting PALLAS

- In **2014** is Stichting PALLAS bezig geweest met de opbouw van de organisatie, het aantrekken van gekwalificeerd personeel en zijn er eerste stappen gezet voor de realisatie van fase 1.
- In **2015** is Stichting PALLAS gestart met de aanbesteding van het ontwerp van de PALLAS-reactor. Ook is Stichting PALLAS bezig met diverse vergunningen aanvragen, in gesprek met de ANVS over de vergunningprocedures en bezig met het wijzigen van het bestemmingsplan bij de gemeente Schagen (Noord-Holland). De Staat en de Provincie Noord-Holland hebben ingestemd met het vrijgeven van de tweede tranche van de lening.
- In **2017** is PALLAS begonnen met de formele aanbestedingsprocedure voor het reactorontwerp en -bouw. Hieruit is het consortium van het Argentijnse INVAP en de Nederlandse TBI bouw- en installatiebedrijven Croonwolter&dros en Mobilis naar voren gekomen.

2015 – 2019 Alternatieve technologieën

- In **2015** is de Kamer geïnformeerd door de minister van Economische Zaken dat het ministerie van Economische Zaken en Klimaat (hierna: EZK) en de provincie Noord-Holland de ontwikkelingen van alternatieve technologieën om medische isotopen te produceren nadrukkelijk zullen volgen.
- In **2018** is de Kamer geïnformeerd over dat het Lighthouse-project (nu: SMART), als een mogelijk alternatieve technologie om medische isotopen te produceren, is aangemerkt als Nationaal Icoon en dat de mogelijkheden tot samenwerking worden verkend. In **2019** is de Kamer geïnformeerd dat, ondanks de actieve steun en bemiddeling van EZK bij het zoeken naar investeerders, private investeerders in Nederland de risico's van de benodigde investering voor het Lighthouse project te hoog vonden. Er is aangegeven dat de technologie van Lighthouse verder tot ontwikkeling wordt gebracht in België.
- In **2019** meldt het Amerikaanse bedrijf SHINE zich met een andere alternatieve technologie en met interesse in de vestiging van een Europese productielocatie in Nederland.

2016 - 2018 Lening NRG (toen nog Stichting ECN)

- Naar aanleiding van de ernstig verslechterde financiële situatie van Stichting ECN heeft het ministerie van EZK, mede namens de ministeries VWS en IenW, de Kamer geïnformeerd over de toekomst van het energieonderzoek in Nederland.

- Stichting ECN is de exploitant van de HFR en voert (nucleaire) activiteiten uit waar diverse publieke belangen bij gemoeid zijn, zoals de productie van medische isotopen en het bijdragen aan onafhankelijk toegepast nucleair onderzoek op het gebied van energievoorziening en nucleaire veiligheid.
- Het kabinet heeft besloten dat de voorzetting van de activiteiten van Stichting ECN de voorkeur heeft en verstrekt een lening van € 40 miljoen aan Stichting ECN.
- Het kabinet besluit in **2016** om Stichting ECN te ontvlechten. ECN Duurzaam maakt daarbij een doorstart als nieuw onderzoekscentrum voor toegepast onderzoek naar duurzame energie, onder de verantwoordelijkheid van TNO. NRG houdt de nucleaire activiteiten van het bedrijf en de verwerking van het historisch radioactief afval.

2018 Beleidsverantwoordelijkheid PALLAS per Koninklijk Besluit van EZK naar VWS

- De beleidsverantwoordelijkheid ten aanzien van Stichting PALLAS lag in beginsel bij het ministerie van EZK. Met het oog op de voorzieningszekerheid van medische isotopen is de beleidsverantwoordelijkheid per Koninklijk Besluit in **april 2018** onder de verantwoordelijkheid van de Minister voor Medische Zorg gebracht (nu: Minister van VWS).
- De verantwoordelijkheid voor NRG, de HFR en het historisch afval, blijft bij EZK.

2018 Activiteiten Stichting PALLAS

- In **januari 2018** heeft Stichting PALLAS het contract getekend met de ontwerper en beoogd bouwer voor de eventuele bouw van de PALLAS-reactor. Ook voert Stichting PALLAS in 2018 gesprekken met potentiële private investeerders.
- In **augustus 2018** hebben de Staat en de provincie Noord-Holland ingestemd met het vrijgeven van de derde tranche van de lening van de Staat en de provincie Noord-Holland.
- Stichting PALLAS heeft vertragingen opgelopen in het uitvoeren van fase 1, in reactie daarop hebben het kabinet en de provincie Noord-Holland de terugbetalingstermijn van de verstrekte lening met een jaar verlengd: tot en met 1 juli 2020.

2019 Inrichting bestuurstafel NRG - PALLAS onder leiding van de heer Gerrit Zalm

- In **maart 2019** is de Kamer geïnformeerd over de inrichting van een bestuurstafel zodat de Stichting PALLAS en NRG samen tot afspraken kunnen komen over een gedeelde toekomststrategie. De heer Gerrit Zalm wordt aangesteld als voorzitter. De Provincie Noord-Holland is intensief betrokken bij dit traject.
- Daarnaast hebben Zalm en mediator André de Jong gezamenlijk gewerkt aan een rapportage over NRG en Stichting PALLAS waarin zij de knelpunten analyseerden, een transitieagenda aanbevelen en de aanbeveling deden om op korte termijn een personele unie op te richten. Dit rapport is aan de MR voorgelegd, samen met het MR besluit in **juli 2019** (zie onderstaande).

2019 Start onderhandelingen private partijen

- Het kabinet heeft in **juli 2019** besloten tot verdere voortzetting van Stichting PALLAS en om te starten met onderhandelingen met de potentiële private investeerders.
- Om Stichting PALLAS te ondersteunen bij de zoektocht naar private investeerders zijn aanvullende leningen verstrekt om de ontwikkeling van het project te continueren. De Staat heeft een additioneel bedrag van € 40 miljoen als lening aan Stichting PALLAS verstrekt.

2020 Extern advies KPMG ingewonnen

- Stichting PALLAS en NRG blijken samen niet tot concrete afspraken te kunnen komen. Ook zijn er onvoldoende vorderingen gemaakt bij het werken aan een gezamenlijke propositie.
- Gezien de complexiteit en de mogelijke risico's voor de Staat, hebben de ministeries van VWS, EZK en FIN besloten extern advies van KPMG in te winnen. KPMG concludeert dat NRG en Stichting PALLAS niet op een lijn zitten en signaleert dat volledig private financiering in dit stadium lastig te realiseren is zonder vergaande garanties van de Staat.
- De MR is in **februari 2020** geïnformeerd over het KPMG rapport en dat de onderhandelingen met private partijen nog niet zijn gestart. De volgende vervolgstappen zijn afgesproken: het instellen van een personele unie tussen Stichting PALLAS en NRG, het uitwerken van een propositie met deadline mei 2020 en een reservering van € 48 miljoen op de VWS begroting.

- In **mei 2020** is de Kamer geïnformeerd over de personele unie. Deze wordt gevormd op het niveau van zowel directies als de Raden van Toezicht. De directieleden en de leden van de Raden van Toezicht worden vanaf nu 'kruiselings' benoemd.
- In beide directies is een nieuwe CEO benoemd, de heer Bertholt Leeftink vervult deze rol. Voor beide Raden van Toezicht is de heer Gerrit Zalm benoemd tot voorzitter.

2020 Informeren MR over propositie NRG – PALLAS

- In **juni 2020** is de MR geïnformeerd over de stand van zaken van het PALLAS-project, met name over de in mei 2020 opgeleverde gezamenlijke propositie. Met de propositie is een flinke stap gezet, maar deze is nog niet voldoende gedetailleerd om als Staat een standpunt in te nemen en om de onderhandelingen met de beoogde private partijen te starten.
- De volgende vervolgstappen zijn afgesproken: tot aan **september 2020** wordt de propositie verder aangescherpt, ook is er een Rijksonderhandelaar aangesteld. De heer Michael Enthoven vervult deze rol om te bezien of de onderhandelingen met private partijen tot een gunstige uitkomst kunnen leiden voor de Staat.

2020 Kamer geïnformeerd dat private route niet haalbaar/zinvol wordt geacht

- In het najaar blijkt dat er maar een beperkt aantal investeerders is dat de mix van risico's die samenhangen met een groot, complex (nucleair) bouwproject in combinatie met nog onzekere verwachtingen interessant vindt in één project. Dit zou ertoe kunnen leiden dat er meer risico's bij Stichting PALLAS komen te liggen.
- In **december 2020** is de Kamer geïnformeerd dat private financiering alleen mogelijk lijkt met vergaande garanties van de overheid. Het doorzetten van de private route wordt op dit moment niet zinvol geacht.
- In **2020** is een lening van € 28 miljoen en een aanvullende lening van € 18 miljoen verstrekt om de nodige werkzaamheden voort te kunnen zetten.

2021 Reactor beste waarborg voor voorzieningszekerheid medische isotopen

- NRG-PALLAS hebben in **februari 2021** een investeringsvoorstel opgeleverd. De investeringsraming van het PALLAS-project gaat uit van een bandbreedte van € 1,4 miljard tot € 2,0 miljard. Deze raming ligt hoger dan eerdere ramingen. In de eerdere ramingen zijn belangrijke aanpassingen in het ontwerp niet opgenomen. Het ontwerp is beter toegerust op toekomstige ontwikkelingen en het ontwerp is aangepast naar de gestelde veiligheidseisen.
- In **maart 2021** is de Kamer opnieuw geïnformeerd over de stand van zaken van het PALLAS-project. Een nieuwe reactor biedt de beste waarborg voor de voorzieningszekerheid van medische isotopen. Maar vanwege de vereiste investeringen en de demissionaire staat van het kabinet wordt het besluit aan een nieuw kabinet gelaten.
- De Kamer is ook geïnformeerd over een projectverbeterplan, het *Programme Improvement Plan* (PIP), waar Stichting PALLAS aan werkt. In het PIP laat Stichting PALLAS zien op welke manier de maatregelen zoals geadviseerd door technisch adviseur MACE zullen worden geïmplementeerd. Op **15 april 2021** heeft Stichting PALLAS het PIP opgeleverd, waarin een uitwerking van de versterking en aansturing van de projectorganisatie, de projectplanning, raming en een nieuwe aanbestedingsstrategie zijn opgenomen. Aan het **eind van 2021** moet Stichting PALLAS deze maatregelen geïmplementeerd hebben.
- Zolang een nieuw kabinet geen positieve beslissing heeft genomen mag Stichting PALLAS geen onomkeerbare stappen zetten. Stichting PALLAS mag de voorbereidende werkzaamheden voortzetten, maar moet de kosten temporiseren. Het kabinet verstrekt een aanvullende lening van € 45 miljoen aan Stichting PALLAS, zodat de voorbereidende werkzaamheden kunnen worden uitgevoerd.
- Verder is de Kamer geïnformeerd dat een substantiële bijdrage vanuit Europa in de rede ligt, omdat de PALLAS-reactor (net als de huidige HFR) voor een aanzienlijk deel zal gaan voorzien in de Europese behoefte.

2021 SHINE Europe vestigt zich in Veendam

- Op **25 januari 2021** heeft de minister MZS een brief verstuurd aan SHINE waarin wordt aangegeven dat het ministerie van VWS belang hecht aan de komst van SHINE naar Veendam, Nederland. De aanleiding van deze brief was mede het verzoek van SHINE om een garantie

dat de Nederlandse overheid zich houdt aan het principe van gelijk speelveld. De minister MZS heeft aangegeven dat de Staat hier aan zal voldoen uit eigen beweging en vanuit wettelijke verplichting.
- Op **10 februari 2021** maakt SHINE bekend te hebben gekozen voor Veendam, Nederland als vestigingsplaats.

2021 Aanstelling speciaal gezant medische isotopen

- In de **zomer van 2021** is mevrouw Renée Jones-Bos aangesteld als speciaal gezant medische isotopen, om het belang van Europese samenwerking op het terrein van medische isotopen te benadrukken en om aandacht te vragen voor de bijdrage die een nieuwe reactor, of andere initiatieven, kunnen leveren aan de beschikbaarheid van medische isotopen. Ook wordt er verkend of er afspraken gemaakt kunnen worden over een financiële bijdrage uit Europa.
- In het **najaar van 2021** heeft de speciaal gezant voor medische isotopen een verslag met eerste bevindingen en aanbevelingen gedeeld met de Kamer. Hieruit blijkt dat er weinig tot geen mogelijkheden tot Europese financiering zijn, afgezien van het Europees Herstelfonds (RFF) en dat de Europese Investeringsbank pas interesse heeft in deelname nadat de Nederlandse staat de risico's heeft afgedekt.

2021 September: oprichting Programmadirectie Medische Isotopen en aanstelling pDG Medische Isotopen bij VWS

2021 – 2022 Investeringsvoorstel NRG|PALLAS

- Op **15 december 2021** heeft NRG|PALLAS op verzoek van de Staat een nieuwe investeringspropositie opgeleverd, waardoor de Staat goed inzicht kan krijgen in de kosten, opbrengsten en bijbehorende risico's die horen bij een publieke investering.
- De Staat heeft KPMG (financieel adviseur) en MACE (technisch adviseur) gevraagd om het investeringsvoorstel te beoordelen. **Begin 2022** hebben de adviseurs een rapport met hun bevindingen opgeleverd.

2021 – 2022 PALLAS niet opgenomen in Coalitieakkoord en Nederlandse RRF-lijst

- In **december 2021** is het coalitieakkoord gepubliceerd. De financiering van Stichting PALLAS is hierin niet opgenomen. Ook wordt in het Coalitieakkoord bepaald dat projecten alleen in aanmerking komen voor het Europees Herstelfonds (RRF) als deze al gedekt zijn in de rijksbegroting of in het Coalitieakkoord.
- De Staat verstrekt in **april 2022** een nieuwe lening van € 30 miljoen aan Stichting PALLAS zodat de werkzaamheden kunnen worden voortgezet totdat het kabinet een besluit heeft genomen over de voortzetting van het Pallas-project, zonder daarbij onomkeerbare stappen te zetten. De lening zal worden vrijgegeven in twee tranches van € 15 miljoen.

Eindrapport van de speciaal gezant voor medische isotopen

Inhoud

1. Woord vooraf 2
2. Samenvatting 3
3. Algemene observaties 4
4. Medische isotopen in een Europese context 6
5. Samenwerkingsmogelijkheden in de EU 10
6. Financieringsmogelijkheden in de EU 12
7. Tot slot 14
Bijlage 1: Overzicht gesproken partijen 15
Bijlage 2: Eerste rapport met bevindingen gezant, september 2021 16
Bijlage 3: Gezamenlijke verklaring EU lidstaten 18

1. Woord vooraf

Ter voorbereiding van de aanstaande kabinetsbesluitvorming over het Pallas-project, ben ik in de zomer van 2021 door de toenmalige minister voor Medische Zorg en Sport, Tamara van Ark, aangesteld als speciaal gezant voor medische isotopen. De toenmalige minister heeft mij gevraagd om te verkennen welke samenwerkings- en financieringsmogelijkheden er in de Europese Unie (EU) zijn om voorzieningszekerheid van medische isotopen zoveel mogelijk te borgen. Daarnaast is mij gevraagd om het Europese isotopenlandschap in kaart te brengen. Dit moet bijdragen aan een beter beeld van de partijen die in de EU een rol spelen in de leveringsketen van medische isotopen en de ontwikkeling van nieuwe (kanker)therapieën, welke verwachtingen zij hebben ten aanzien van de toekomstige vraag en welke bijdrage zij kunnen leveren aan voorzieningszekerheid. Deze inventarisatie kan door het kabinet worden gebruikt bij de afweging of publieke investeringen in een nieuwe productiefaciliteit in Nederland gewenst zijn en voor welke alternatieven eventueel gekozen kan worden.

Sinds de zomer van 2021 heb ik gesproken met diverse partijen, zoals de overheden en experts in de landen die een belangrijke rol spelen in de leveringsketen en ontwikkeling van nieuwe therapieën. Tevens heb ik gesproken met diverse sleutelspelers binnen de Europese Commissie, de Europese Investeringsbank (EIB), leden van het Europees Parlement en artsen en experts op het terrein van medische isotopen en nucleaire geneeskunde. In bijlage 1 vindt u een overzicht van de gesproken partijen. Een rapport met mijn eerste bevindingen is in oktober 2021 met de Kamer gedeeld[1] en vindt u in bijlage 2.

Het is een uitdaging gebleken om de juiste gesprekspartijen aan tafel te krijgen of om bereidheid te vinden tot het gesprek. Voor een belangrijk deel heeft dit te maken met de unieke aard van het onderwerp dat op het snijvlak van medisch en nucleair ligt. De ambassades in de hoofdsteden en de Permanente Vertegenwoordiging in Brussel hebben hierin een belangrijke bemiddelende rol gespeeld waarvoor ik hen graag hartelijk wil bedanken. Niettegenstaande deze uitdagingen, hebben de gesprekken naar mijn idee een goed beeld opgeleverd van wat er in de EU speelt op het terrein van medische isotopen, evenals van de Europese samenwerkings- en financieringsmogelijkheden. Ik hoop dat deze bevindingen een nuttige bijdrage vormen aan de besluitvorming over het Pallas-project.

Renée Jones-Bos,

Speciaal gezant voor medische isotopen

Den Haag, 23 februari 2022

[1] Kamerstuk 21501-31-635

2. Samenvatting

Mijn opdracht was om te verkennen welke samenwerkings- en financieringsmogelijkheden er in de EU zijn om voorzieningszekerheid zoveel mogelijk veilig te stellen. Daarnaast is mij gevraagd om het Europees isotopenlandschap in kaart te brengen, met name de te verwachten vraag naar medische isotopen en de huidige en toekomstige productiecapaciteit in de EU. Op basis van de gesprekken die ik heb gevoerd met Europese instellingen, overheden en experts komt het volgende beeld naar voren.

Europees isotopenlandschap: ontwikkelingen vraag en aanbod

- De verwachting is dat de vraag naar medische isotopen (sterk) zal stijgen, vooral voor nieuwe kankertherapieën. De beschikbaarheid zal in toenemende mate een 'bottleneck' vormen gelet op de verouderde productiecapaciteit in de EU.
- Om voorzieningszekerheid in de EU veilig te stellen zijn volgens de experts investeringen in een mix van technologieën nodig, waarvan tenminste één nieuwe reactor die het brede palet aan medische isotopen kan produceren. Deeltjesversnellers en nieuwe technologieën zoals SHINE kunnen van aanvullende meerwaarde zijn, maar kunnen een reactor niet vervangen, omdat een groot deel van de benodigde (met name therapeutische) isotopen alleen met een reactor kan worden geproduceerd.
- Er zijn – naast Pallas - diverse andere initiatieven in de EU die kunnen bijdragen aan de voorziening van medische isotopen. Experts zijn echter van mening dat deze initiatieven op zichzelf - zonder aanvullende investeringen - onvoldoende zijn voor Europese voorzieningszekerheid. Pallas wordt in de EU beschouwd als het verst gevorderde initiatief om voorzieningszekerheid te borgen.

Samenwerkings- en financieringsmogelijkheden

- Het ontbreekt in de EU op politiek niveau aan probleemeigenaarschap en regie op dit beleidsterrein. Het beeld begint enigszins te kantelen door het breed gedeelde belang van strategische autonomie en dankzij initiatieven zoals het Europees Kankerbestrijdingsplan en het SAMIRA Actieplan. De inzet van Nederland heeft hier ook in positieve zin aan bijgedragen, hetgeen heeft geresulteerd in een basis voor samenwerking.
- Samenwerking in de EU kan op verschillende manieren worden ingevuld, mede afhankelijk van de scenario's waarvoor wordt gekozen in het aanstaande kabinetsbesluit over het Pallas-project. Te denken valt aan samenwerking op het gebied van productie en onderzoek, R&D van nieuwe therapieën en monitoring van vraag en aanbod op de markt. Ongeacht het kabinetsbesluit is het van belang om die Europese samenwerking te continueren om de beschikbaarheid van belangrijke diagnostiek en behandelingen voor de patiënt zo goed als mogelijk veilig te stellen.
- De mogelijkheden voor Europese financiering zijn beperkt: de reguliere EU programma's onder het Meerjarig Financieel Kader (MFK) zijn niet beschikbaar voor de bouw van grote productiefaciliteiten zoals een reactor, wel eventueel voor de bijbehorende innovatieketen. De Europese Investeringsbank (EIB) kan alleen financiering overwegen als de Staat garant staat voor de bouwrisico's en 'skin in the game' toont. Het EU Herstelfonds (Recovery & Resilience Facility, RRF) lijkt van de Europese fondsen op het moment het enige en meest haalbare.
- In alle gevallen geldt: er kunnen pas concrete verkenningen van samenwerkings- en financieringsafspraken plaatsvinden wanneer Nederland een besluit heeft genomen over het Pallas-project. Wat dat betreft is het raadzaam om over de grenzen te kijken naar bijvoorbeeld België en Frankrijk en de betrokkenheid van de overheid aldaar bij vergelijkbare initiatieven zoals het MYRRHA-project en de Jules Horowitz Reactor (JHR).

3. Algemene observaties

Belang van leveringszekerheid

De leveringsketen voor medische isotopen is kwetsbaar. Het merendeel van de benodigde isotopen wordt slechts door een handvol reactoren in de EU geproduceerd die vrijwel allemaal sterk verouderd zijn. Het recentelijk stilvallen van de Hoge Flux Reactor, de grootste producent van medische isotopen in de EU, heeft aangetoond hoe belangrijk het is dat er voldoende (reserve) productiecapaciteit is om de zorg aan patiënten zoveel mogelijk te blijven continueren. Experts die ik heb gesproken verwachten dat deze 'bottleneck' zich de komende jaren in toenemende mate zal manifesteren op het moment dat de meeste reactoren in de EU de deuren zullen sluiten en tegelijkertijd de vraag naar medische isotopen zal stijgen, met name voor therapeutische doeleinden. Zonder vernieuwing van de productiecapaciteit in de EU zal de toegang tot diagnostiek en (innovatieve) oncologische behandelingen voor Europese patiënten onder druk komen te staan. Dit beeld wordt bevestigd in twee onlangs gepubliceerde Europese studies (zie volgende hoofdstuk).

Gebrek aan probleemeigenaarschap en regie

Met name op politiek niveau ontbreekt het bij de EU-lidstaten nog aan gevoel van urgentie om vroegtijdig maatregelen te nemen. In feite is er sprake van een gebrek aan probleemeigenaarschap en regie. Daarvoor is een aantal mogelijke verklaringen te geven.

Versnipperd beleidsterrein

Alhoewel leveringszekerheid van medische producten in algemene zin een prominent thema is, blijkt er met name bij de ministeries van volksgezondheid in de lidstaten die ik heb gesproken veel onbekendheid met het onderwerp 'medische isotopen' en het belang ervan voor de ontwikkeling van nieuw (kanker)therapieën en de uitdagingen die bestaan t.a.v. de Europese productiecapaciteit. In alle Europese landen en ook binnen de Europese Commissie, is het dossier versnipperd over meerdere ministeries en directoraten. In de meeste gevallen is het dossier primair belegd bij de ministeries van economische zaken, energie of klimaat vanwege de sterke link met nucleair onderzoek. In Brussel is het dossier primair belegd bij DG Energie, met nauwe betrokkenheid van de DGs Onderzoek & Innovatie en Joint Research Centre (JRC) en in mindere mate DG Gezondheid. Deze DGs en - in het geval van de lidstaten – ministeries zijn dan ook het nauwst betrokken bij het beleid en het beheer van de onderzoeksreactoren. In de eerste plaats zijn die reactoren gericht op nucleair onderzoek, de productie van medische isotopen is vaak 'bijvangst'. Nederland is daarin met de HFR een uitzondering.

Medisch versus nucleair

Mede vanwege deze versnippering is het een uitdaging gebleken om de juiste gesprekspartners aan tafel te krijgen en om het medisch belang van het vraagstuk hoog op de agenda te krijgen. Dit heeft waarschijnlijk ook te maken met de gevoeligheden rondom de discussie over kernenergie. Een aantal landen heeft - ondanks inzet van de ambassades – mede om die reden een gesprek afgehouden of minder behoefte aan samenwerking getoond. Dat is opvallend te noemen, aangezien veel van die landen (waarschijnlijk onbewust) in een afhankelijkheidspositie zitten als het gaat om de voorziening van medische isotopen. Andersom is bij de landen met ambities op het gebied van kernenergie juist gebleken dat zij eerder bereidheid toonden tot het gesprek en positief stonden tegenover samenwerking. Wel voerden daarbij de ambities op kernenergie vaak de boventoon.

Een intransparante 'markt'

Het is lastig gebleken inzichtelijk te krijgen hoe de onderlinge afhankelijkheden in de EU precies liggen, wie aan wie welk type producten levert en wat daar vervolgens precies mee gebeurt. Deze intransparantie van de markt wordt ook benadrukt in de Europese studies over medische isotopen (zie daarvoor het volgende hoofdstuk). Ook is het nog onduidelijk wat nieuwe initiatieven en nieuwe technologieën precies kunnen bijdragen aan voorzieningszekerheid. Partijen kunnen hier nog geen volledige duidelijkheid over bieden of houden de kaarten om strategische redenen tegen hun borst. Dit gebrek aan transparantie kan een belemmering vormen voor de bereidheid van partijen om te investeren in nieuwe initiatieven, bijvoorbeeld omdat het zo lastig voor hen is om te bepalen wat de productiereikwijdte (portfolio aan isotopen) moet zijn en hoe de gemaakte kosten kunnen worden terugverdiend. In de ogen van een aantal gesproken experts is er daarnaast sprake van een 'quasi' markt: de medische isotopen van door de overheid gefinancierde reactoren komen verderop in de

keten in handen van private partijen en wat er vervolgens precies mee gebeurt is moeilijk inzichtelijk of grip op te krijgen. Dat geldt ook voor de prijzen die voor de eindproducten gevraagd worden. België is wat dat betreft een mooi voorbeeld van hoe meer prijstransparantie nagestreefd kan worden door de kosten van medische isotopen en van het eindproduct van elkaar te ontkoppelen.

'Ver van mijn bed show'

Tot slot wordt de voorzieningszekerheid van medische isotopen in een aantal landen als een niet-urgent vraagstuk beschouwd. Mogelijk heeft dat te maken met het feit dat echte (grote) tekorten aan medische isotopen nu nog niet spelen. Leveringsproblemen die in het verleden speelden konden destijds voor een belangrijk deel worden opgevangen door reactoren in de EU die als 'back-up' konden inspringen. De EU-lidstaten hebben zo (waarschijnlijk onbewust) lange tijd kunnen rekenen op voldoende beschikbaarheid dankzij (nu nog) een sterk vangnet aan productiecapaciteit in de EU.

Kanteling op komst?

Het beeld lijkt enigszins te kantelen sinds de publicatie vorig jaar van het *Europees Kankerbestrijdingsplan*[2] en het *SAMIRA Actieplan*[3], de strategische agenda voor medische isotopen van de Europese Commissie. Hierop wordt in het volgende hoofdstuk nader ingegaan. Nederland heeft zich al sinds het EU voorzitterschap in 2016 ingezet voor een meer strategische en gecoördineerde aanpak van dit vraagstuk. De publicatie van SAMIRA door de Europese Commissie is daarvan het resultaat. Mijn inzet is erop gericht geweest om binnen deze Europese beleidscontext lidstaten te overtuigen van het belang van samenwerking en om met een aantal sleutelspelers hierin het voortouw te nemen. Dit heeft tot een basis van samenwerking met andere lidstaten geleid die de komende tijd verder uitgebouwd kan worden, zowel in het geval het kabinet zou besluiten tot doorgang van het Pallas-project als - misschien nog wel belangrijker - in het geval het kabinet zou besluiten om dat niet te doen (zie daarvoor hoofdstuk 5).

[2] https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_21_342
[3] https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/IP_21_265

4. Medische isotopen in een Europese context

Europese beleidsontwikkelingen

'Beating cancer' en SAMIRA

De gesprekken die ik heb gevoerd moeten worden geplaatst in een bredere Europese beleidscontext. Zoals hierboven beschreven heeft de Europese Commissie vorig jaar twee plannen gepresenteerd om een stimulans te geven aan Europese samenwerking specifiek op het gebied van kanker en medische isotopen: het Europese Kankerbestrijdingsplan en het SAMIRA Actieplan. Binnen SAMIRA worden acties voorgesteld om o.a. de voorzieningszekerheid van medische isotopen te borgen, de veilige toepassing ervan te verbeteren en om het onderzoek naar innovatieve toepassingen te stimuleren. De Commissie stelt o.a. voor om te werken aan een *'European Radioisotope Valley Initiative'* (ERVI, voorzien in 2024) om de beschikbaarheid van diagnostiek en behandelingen met medische isotopen veilig te stellen en om de leidende wereldpositie van de EU te behouden. Uit de gesprekken die ik heb gevoerd blijkt dat de plannen breed worden gesteund door de EU-lidstaten en stakeholders.

Strategische autonomie

Het SAMIRA-initiatief van de Commissie past goed binnen het streven van de EU naar meer strategische autonomie en veerkrachtige waardeketens voor medische producten. Specifiek voor medische isotopen spelen hierbij in de eerste plaats vooral logistieke factoren een rol: vanwege de snelle afname van de radioactiviteit en werkzaamheid van isotopen kunnen geen voorraden worden aangehouden en is snelle levering aan ziekenhuizen - en dus productie dichtbij huis – doorslaggevend voor het voorkomen van tekorten in de EU. Leveringsproblemen hebben zich niet alleen tijdens de COVID-pandemie voorgedaan, maar ook bijvoorbeeld tijdens een IJslandse vulkaanuitbarsting in 2010 en bij het uitvallen van een aantal grote reactoren in 2009 en 2011. De wens van behoud van strategische autonomie op het terrein van medische isotopen kwam nadrukkelijk terug in de gesprekken die ik heb gevoerd. Daarbij werd niet alleen het medisch belang, maar ook het belang van een sterke Europese industrie en kennisinfrastructuur benadrukt. Behoud van hoogwaardige nucleaire kennis wordt door een aantal landen als een groot en schaars goed beschouwd; deze specifieke kennis bouw je niet zomaar weer op en je wilt er niet voor afhankelijk zijn van landen buiten de EU. Dit bleek ook uit het gesprek dat ik heb gevoerd met het Internationaal Atoomenergie Agentschap (IAEA), dat vaart op dit soort kennis en expertise.

Europese studies naar voorzieningszekerheid

Het belang van Europese samenwerking wordt onderstreept in twee recente Europese studies die zijn uitgevoerd in het kader van SAMIRA: Technopolis Group[4] en NucAdvisor[5]. Kortgezegd concluderen beide studies dat de vraag naar medische isotopen de komende tijd sterk zal stijgen, met name voor nieuwe therapeutische toepassingen in de oncologie (zoals met Lutetium-177 en Actinium-225, waarbij voor laatstgenoemde volgens gesproken experts geldt dat de vraag nu al groter is dan het aanbod). De studies stellen dat de huidige verouderde Europese productiecapaciteit deze stijgende vraag niet zal kunnen opvangen en dat zonder maatregelen om de productiecapaciteit te vervangen en de EU afhankelijk zal worden van landen buiten de EU. Die afhankelijkheid is kwetsbaar, niet alleen vanwege de logistieke uitdagingen maar ook vanwege de onzekerheid of de levering door andere landen in de wereld kan voorzien in de Europese behoefte. In gesprekken met het IAEA, dat goed zicht heeft op de mondiale ontwikkelingen, werd dit beeld bevestigd: projecten die zijn gericht op vernieuwing van de productiecapaciteit of voor de bouw van nieuwe installaties in andere landen in de wereld bevinden zich in een niet vergevorderd stadium en er is nog veel onduidelijkheid over de productieomvang.

De studies stellen een aantal maatregelen voor om zelfvoorzienendheid te borgen. Naast investeringen in bijvoorbeeld de Europese productie van laag verrijkt uranium wordt aangeraden te investeren in een mix van technologieën die adequaat en flexibel kunnen inspelen op de toekomstige vraag. Het gaat dan – in aanvulling op de bestaande Europese productiecapaciteit - om een combinatie van tenminste één nieuwe reactor en deeltjesversnellers om in de behoefte aan isotopen voor zowel diagnostiek als therapie te kunnen voorzien. Pallas wordt gezien als het verst vergevorderde initiatief om met bewezen reactortechnologie het brede en benodigde palet aan isotopen (zowel voor diagnostiek als therapie) te

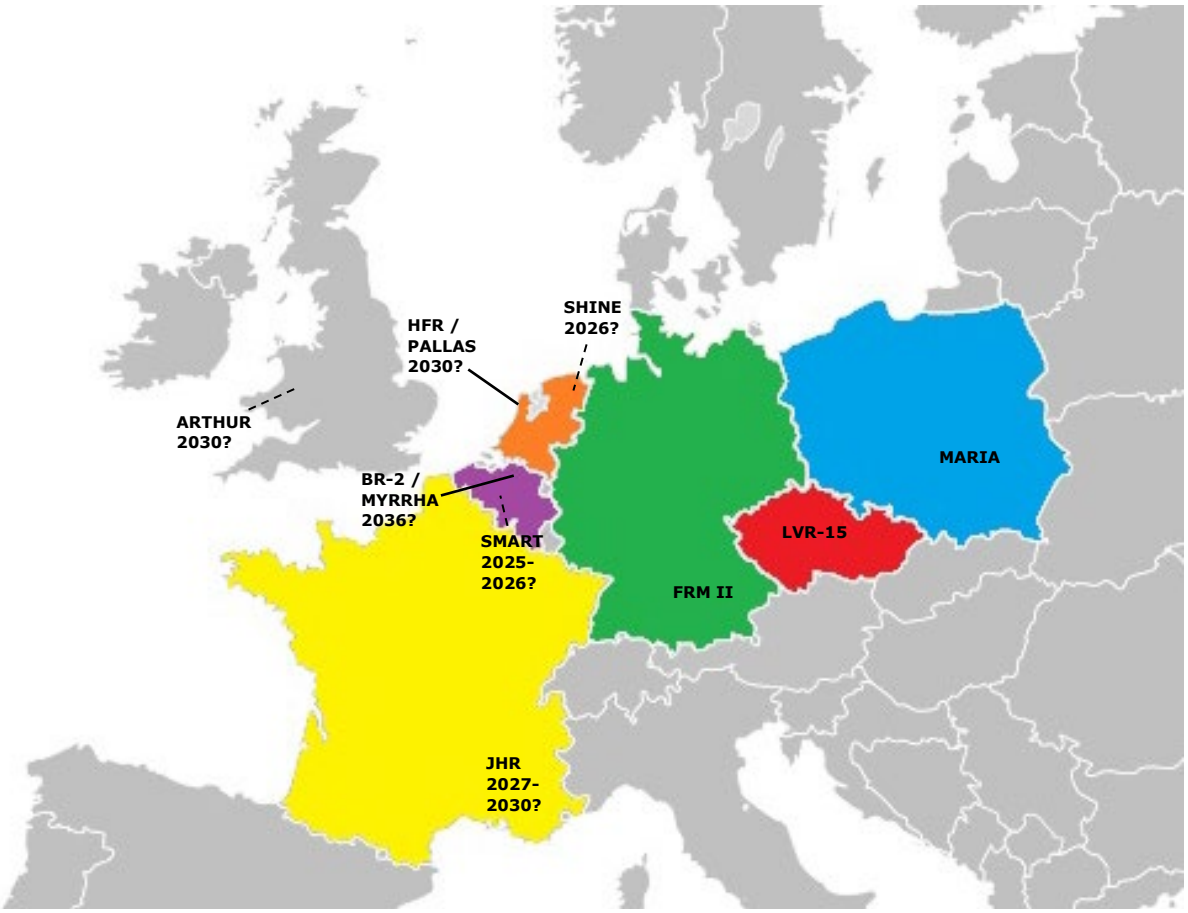
[4] https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC124565
[5] https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/4599de47-3ac6-11ec-89db-01aa75ed71a1/language-en

kunnen produceren voor de Europese markt. Nieuwe technologieën zoals het Amerikaanse SHINE, kunnen, aldus de studies, complementair zijn, met name voor diagnostische isotopen, maar kunnen reactoren niet vervangen. De studies stellen dat het onwaarschijnlijk is dat private partijen vanwege de hoge risico's het initiatief zullen nemen tot deze investeringen en achten een ondersteunende rol vanuit de overheid als voor de hand liggend. De conclusies van beide studies worden breed onderschreven door de experts die ik heb gesproken.

Het Europees isotopenlandschap

Aan de hand van bovengenoemde beleidsontwikkelingen en de gesprekken die ik heb gevoerd, heb ik in kaart proberen te brengen hoe het huidige en toekomstige Europese isotopenlandschap eruit ziet. In onderstaande afbeelding is te zien welke Europese producenten (EU+VK) momenteel een belangrijke rol spelen in de voorziening van medische isotopen en welke initiatieven in ontwikkeling zijn om de verouderde productiecapaciteit te vernieuwen.

Afbeelding 1: overzicht van productiefaciliteiten in de EU+VK die momenteel en mogelijk in de toekomst grootschalig medische isotopen produceren. De genoemde jaartallen zijn uit de Technopolis en NucAdvisor studies maar aan continue verandering onderhevig.



Ik heb met de betrokkenen van deze bestaande en in aanbouw zijnde productiefaciliteiten gesproken, evenals met een groot aantal experts en onderzoekers die verderop in de keten betrokken zijn bij de toepassing van medische isotopen. In tabel 1 is weergegeven wat mijn belangrijkste observaties zijn. Op basis hiervan en wat de experts in de Europese studies schrijven, kan de conclusie worden getrokken dat er best het één en ander gebeurt in de EU om de productiecapaciteit te vernieuwen, maar dat er ook nog veel onzekerheden zijn qua planning van de bouw en financiering en t.a.v. de vraag in hoeverre deze initiatieven op zichzelf, zonder aanvullende investeringen, op termijn kunnen bijdragen aan voorzieningszekerheid. De relatief jonge FRM II reactor in Duitsland (2004), de in aanbouw zijnde Jules Horowitz Reactor (JHR, ca. 2027-2030) in Frankrijk en de te plannen MYRRHA-reactor in België (ter vervanging van de BR2-reactor, ca. 2036) zullen isotopen gaan produceren, maar lijken de nadruk te leggen op onderzoek. De capaciteit van Polen (MARIA) en Tsjechië (LVR-15) is te klein voor Europese voorzieningszekerheid en er zijn op dit moment geen voornemens om deze reactoren te moderniseren of de capaciteit uit te breiden. Nieuwe technologieën zoals het Amerikaanse

SHINE (dat een faciliteit in Groningen gaat bouwen) en het Belgische SMART/Lighthouse zijn veelbelovend, maar zijn qua technologie nog onbewezen en zullen maar een deel van de benodigde isotopen (voornamelijk voor diagnostische doeleinden) kunnen produceren. Puur afgaand op wat de experts hierover zeggen, is het raadzaam om terughoudend te zijn met al te optimistische verwachtingen dat deze initiatieven grootschalig kunnen produceren en een (volwaardig) alternatief voor een extra, nieuw te bouwen reactor kunnen zijn. Voor verdere onderbouwing hiervan verwijs ik u graag naar de genoemde Europese studies.

Tabel 1: gedetailleerd overzicht van de grootste productiefaciliteiten in EU+VK (bron: NucAdvisor studie en gesprekken met betrokkenen van de productiefaciliteiten en Europese experts)

Land	**Productiefaciliteit**	**Vernieuwing of uitbreiding**	**Toelichting**
Nederland	HFR (tot 2030?)	PALLAS (2030?) SHINE (2026?)	PALLAS (reactor) zal zich – net als de HFR nu al doet – primair gaan richten op productie van het brede palet aan isotopen (diagnostiek en therapie). SHINE (complexe deeltjesversneller) zal naar verwachting van experts vooral isotopen voor diagnostiek gaan produceren.
België	BR2 (tot 2036?)	MYRRHA (2036?) SMART/Lighthouse (2025-2026?)	MYRRHA (reactor) is voornemens isotopen te produceren, zoals de BR2-reactor dat nu doet. Scope is nog niet bekend. Experts verwachten echter dat de nadruk zal liggen op onderzoek. SMART (complexe deeltjesversneller) zal naar verwachting van experts vooral isotopen voor diagnostiek gaan produceren.
Duitsland	FRM II (anno 2004)	Uitbreiding capaciteit FRM II voor productie Mo-99 voor diagnostiek (2023/2024?)	FRM II (reactor) produceert nu o.a. kleine hoeveelheden Lutetium-177 voor therapieën, maar kan in potentie in groot deel van de behoefte aan Mo-99 voor diagnostiek voorzien. Nadruk van de reactor zal volgens experts wel blijven liggen op onderzoek.
Frankrijk	Geen	Jules Horowitz Reactor (JHR, 2027-2030?)	JHR is voornemens het brede palet aan isotopen te gaan produceren. Gelet op de primaire focus van de reactor op onderzoek verwachten experts echter dat de productiecapaciteit zal worden beperkt door de benodigde capaciteit voor onderzoek. De governancestructuur (met een groot aantal deelnemende landen en organisaties van over de hele wereld) kan dit extra uitdagend maken. Frankrijk zelf denkt daar anders over en verwacht een groot deel van de markt te kunnen voorzien. De geschatte startdatum van productie is sterk aan verandering onderhevig.
Polen	MARIA (tot 2040?)	Geen	De MARIA-reactor produceert het brede palet aan isotopen en produceert vooral voor de lokale markt. MARIA is een belangrijke 'back-up', in geval van onderhoud of uitval van (één van) de overige reactoren in de EU.
Tsjechië	LVR-15 (tot 2028?)	Geen	De LVR-15-reactor produceert het brede palet aan isotopen en produceert vooral voor de lokale markt. LVR-15 is een belangrijke 'back-up', in geval van onderhoud of uitval van (één van) de overige reactoren in de EU.
Verenigd Koninkrijk	Geen	ARTHUR-reactor (2030?)	Concrete plannen nog onbekend.

Tot slot is het nog vermeldingswaardig dat een aantal niet-producerende EU-landen in feite in een afhankelijke positie zitten en mogelijk zijn ze zich daar niet goed van bewust. Het bleek ook lastiger om met deze landen in gesprek te gaan, enkele positieve uitzonderingen daargelaten. In het bijzonder vraag ik aandacht voor het Verenigd Koninkrijk (VK) dat nu nog volledig afhankelijk is van buitenlandse toelevering van medische isotopen (waaronder uit Petten). Sinds Brexit is het VK zich aan het beraden

op maatregelen om de afhankelijkheid van andere landen en de risico's op tekorten zoveel mogelijk te minimaliseren. Zo zijn er ideeën voor een eigen reactor in Wales (ARTHUR), maar de plannen daarvoor zijn nog niet concreet. Gelet op de gedeelde uitdaging waar het VK voor staat en de traditioneel goede bilaterale relaties tussen Nederland en het VK, geef ik in overweging om de komende tijd de samenwerking met het VK nader te verkennen. Uiteraard met inachtneming van de geldende afspraken over het aangaan van bilaterale (handels)relaties met het VK na Brexit.

5. Samenwerkingsmogelijkheden in de EU

Gelet op het gebrek aan probleemeigenaarschap en regie in de EU op dit beleidsterrein, heb ik onderzocht of er draagvlak is voor gemeenschappelijke acties en meer politieke aansturing. Doel daarvan is om van dit vraagstuk een gedeelde Europese verantwoordelijkheid te maken. Daartoe heb ik met de overheden van diverse landen en sleutelspelers binnen de Europese Commissie en het Europees Parlement gesproken.

Coalitie van welwillende landen

Om concrete samenwerkingsafspraken te kunnen maken heb ik allereerst gezocht naar politiek draagvlak bij een aantal lidstaten om dit vraagstuk hoger op de Brusselse agenda te plaatsen. Tot voor kort was die samenwerking beperkt tot hoofdzakelijk technische samenwerkingsverbanden, met name tussen de producerende landen. Ik heb onderzocht of een bredere coalitie van landen kan worden gevormd die de politieke wil heeft om het voortouw te nemen in de EU. Dit heeft geresulteerd in een gezamenlijke verklaring die door de minister van VWS namens een groep lidstaten aan de Europese Commissie is aangeboden (zie bijlage 3). In de verklaring wordt opgeroepen tot versterkte samenwerking, onder de vlag van het Europese kankerbestrijdingsplan en SAMIRA. De Commissie wordt verzocht om een meer coördinerende en financieel ondersteunende rol te spelen op een aantal actiegebieden die hieronder nader zijn toegelicht. Hiermee is een basis gelegd waarop de komende tijd verder samengewerkt kan worden. Hierbij dient wel een belangrijke kanttekening te worden geplaatst: concrete samenwerkingsafspraken kunnen pas worden verkend indien het kabinet duidelijkheid heeft gegeven over het wel of niet realiseren van de Pallas-reactor. Het is daarom mijn advies om na het kabinetsbesluit onderstaande samenwerkingsopties op ambtelijk niveau verder te uit te werken.

Samenwerkingsopties

Productie en (nucleair) onderzoek

In het geval Nederland zou besluiten om met het Pallas-project een leidende rol te blijven spelen op het gebied van de productie van medische isotopen, kan gedacht worden aan slimme specialisatie-afspraken in productie en onderzoek, afspraken over draaidagen, onderhoud en back-up en onderzoekssamenwerking (zowel voor energie als niet-energie doeleinden). Deze samenwerking kan zowel bilateraal (bijvoorbeeld in de vorm van partnerschappen met o.a. de producerende landen, zie tabel 1) als meer in Europees verband worden vormgegeven met een coördinerende rol van de Commissie, onder de vlag van SAMIRA en het European Radioisotope Valley Initiative (ERVI).

Ook in het geval Nederland zou besluiten om niet te investeren in een nieuwe productiefaciliteit op Nederlandse bodem, is samenwerking binnen SAMIRA/ERVI een uitgelezen kans om de opgebouwde Nederlandse kennis en het Europese netwerk in te zetten om de besluitvorming over de toekomstige productiecapaciteit in de EU te beïnvloeden. Door de Commissie een leidende en coördinerende rol te geven kan worden aangestuurd op aanvullende alternatieven die door andere partijen of in gezamenlijkheid kunnen worden opgepakt, om risico's op tekorten zoveel mogelijk te mitigeren.

R&D nieuwe therapieën

Een andere samenwerkingsmogelijkheid bij een positief kabinetsbesluit is het Franse initiatief voor een *Important Project of Common European Interest (IPCEI) Health.* Een IPCEI is een samenwerkingsverband tussen overheden en private partijen om een stimulans te geven aan initiatieven met een grote maatschappelijke impact, bijvoorbeeld om de leveringszekerheid van medische producten te vergroten. Uitgangspunt is dat er sprake moet zijn van aantoonbaar marktfalen. Een IPCEI biedt de mogelijkheid om voor dergelijke initiatieven staatssteun te verlenen, maar het biedt geen Europees financiering. Het Frans voorzitterschap van de EU (eerste helft 2022) heeft van de IPCEI Health een prioriteit gemaakt. Nederland voert momenteel samen met andere landen verkennende gesprekken over eventuele deelname aan de IPCEI (breder dan medische isotopen).

Daarnaast kan gekeken worden naar onderzoeksprogramma's in het kader van *Horizon Europe* en *Euratom*, waar onder SAMIRA meer budget voor is uitgetrokken. In dat kader kan gedacht worden aan grootschalige onderzoeksinfrastructuren in de EU zoals het *PRISMAP-consortium* dat producenten, onderzoekers en artsen bij elkaar brengt voor het translationeel onderzoek van nieuwe generaties medische isotopen voor innovatieve diagnostiek en behandelingen. Nederland doet nog niet aan dit initiatief mee, maar deelname hieraan kan worden overwegen bijvoorbeeld voor het onderzoek naar

de uitkomsten van nieuwe nucleaire geneesmiddelen voor patiënten en voor de betaalbaarheid van de zorg. Voor meer fundamenteel onderzoek met medische isotopen kan gekeken worden naar het *European Strategy Forum on Research Infrastructures (ESFRI)*, dat zich specifiek richt op wetenschappelijke integratie in Europa door samenwerking van grootschalige infrastructuren. Belangrijke kanttekening om in aanmerking te komen voor financiering door ESFRI, is dat er een duidelijke meerwaarde van het Pallas-project voor (fundamenteel) wetenschappelijk onderzoek zal moeten zijn. Ook is aansluiting op nationale initiatieven, zoals de NWO Roadmap voor Grootschalige Wetenschappelijke Infrastructuur, een vereiste. Gelet op de te verwachten focus van de Pallas-reactor op productie en het stadium van kabinetsbesluitvorming, is dit in mijn gesprekken nog niet verder onderzocht.

Monitoring vraag/aanbod en mitigeren van tekorten

Tot slot, ongeacht het kabinetsbesluit over Pallas, benadruk ik graag dat het raadzaam is dat Nederland actief betrokken blijft bij Europese activiteiten en beleidsvorming op het terrein van medische isotopen. Het gaat dan vooral om informatie-uitwisseling over leveringsketen aspecten om goed te kunnen anticiperen op marktontwikkelingen en eventuele tekorten. Het *EU Observatory on the Supply of Medical Radioisotopes*, dat is ingesteld door de Europese Commissie en de leveringsketen voor medische isotopen monitort en waarin de aanbieders en afnemers van isotopen vertegenwoordigd zijn, is hiervoor het eerst aangewezen gremium. Het mandaat van het EU Observatory is echter beperkt en hoofdzakelijk gericht op technische (ad hoc) afspraken over draaidagen, achtervang indien een reactor bijvoorbeeld stilligt etc. Nederland zou kunnen pleiten voor een sterkere rol en breder mandaat van het EU Observatory en meer politieke sturing om de markt goed te blijven monitoren en proactief maatregelen voor te stellen om risico's op tekorten te mitigeren. Daarbij kan ook aansluiting worden gezocht bij de beleidsmaatregelen die momenteel in Brussel worden voorbereid om tekorten van geneesmiddelen beter te monitoren.

6. Financieringsmogelijkheden in de EU

Het ministerie van VWS is al geruime tijd in gesprek met Brussel over de mogelijkheden van Europese financiering om voorzieningszekerheid te borgen. Conform de wens van het vorige kabinet en de Tweede Kamer[6] heb ik de financieringsmogelijkheden verder verkend.

EU financierings- en onderzoeksprogramma's

Het ministerie van VWS heeft reeds vóór mijn opdracht – op zowel hoog ambtelijk als ministersniveau - meerdere gesprekken gevoerd met de Europese Commissie over de mogelijkheid van een financiële bijdrage vanuit de EU voor de bouw van een reactor. In die gesprekken is benadrukt dat de reguliere Europese financieringsinstrumenten binnen het Meerjarig Financieel Kader (MFK) niet geschikt zijn voor de bouw van productiefaciliteiten zoals een reactor. Europese financierings- en onderzoeksprogramma's, zoals EU4Health, Euratom en Horizon Europe, kunnen mogelijk wel worden benut voor cofinanciering van de bijbehorende kennisinfrastructuur en innovatieketen van het Pallas-project, zoals het *Nuclear Health Centre* (NHC) en het *Field-Lab*. Zolang er echter nog geen duidelijkheid is over het voortzetten van het Pallas-project kunnen aanvragen hiervoor nog niet worden ingediend. In de gesprekken die ik heb gevoerd met de Commissie is dit standpunt herhaald. Om die reden acht ik dit geen haalbare route om op dit moment verder te bewandelen. Mocht het kabinet besluiten door te willen gaan met Pallas, dan kan het gesprek met de Commissie verder worden opgepakt om aanvullende financiering te verkennen voor bijvoorbeeld het NHC en het Field-Lab.

Europese Investeringsbank (EIB)

Ook de gesprekken met de Europese Investeringsbank (EIB) kennen een langere geschiedenis, waarin ook op hoog ambtelijk niveau naar financieringsmogelijkheden is gezocht. Uit het gesprek dat ik met de vicepresident van de EIB heb gevoerd, blijkt dat de bank de maatschappelijke meerwaarde van het project erkent en zich bereid toont om mee te denken. Er is echter terughoudendheid vanuit de EIB om te investeren in de bouw van een nieuwe reactor gelet op de risico's. De EIB heeft aangegeven dat financiering alleen een optie kan zijn als er een adequate afdekking van de risico's is door de Staat. Duidelijk financieel commitment van de Staat bij het Pallas-project ('skin in the game') is volgens de EIB relevant.

EU Faciliteit voor herstel en veerkracht

Gelet op bovenstaande is onderzocht welke alternatieve Europese financieringsinstrumenten eventueel geschikt zijn voor de bouw van een reactor, zoals de Europese Faciliteit voor Herstel en Veerkracht (*Recovery & Resilience Facility*, RRF). In het EU Kankerbestrijdingsplan moedigt de Europese Commissie inzet van het RRF expliciet aan om belangrijke kankerbehandelingen beschikbaar te houden voor de patiënt en ter versterking van de toekomstige veerkracht van zorgstelsels. In de gesprekken die ik heb gevoerd met de Commissie is dit standpunt herhaald en bereidheid getoond welwillend te staan tegenover inzet van RRF-middelen voor dit doeleinde, mocht het kabinet daartoe besluiten. Ik ben mij ervan bewust dat in het coalitieakkoord is afgesproken dat de middelen uit het RRF worden ingezet om reeds begrote en nieuwe uitgaven uit dit coalitieakkoord te financieren. Desalniettemin geef ik geef graag mee dat het RRF een belangrijk Europees financieringsinstrument is waarmee Nederland projecten met een duidelijke Europese meerwaarde kan positioneren. Het instrument kan bovendien tevens dienen als 'hefboom' of 'risicobuffer' voor eventuele aanvullende financiering, bijvoorbeeld vanuit de EIB.

'Skin in the game'

Uit alle gesprekken die ik heb gevoerd, blijkt telkens het belang van voldoende commitment vanuit de Nederlandse overheid alvorens concrete afspraken gemaakt kunnen worden over financiering en samenwerking. Zoals één van de door mij gesproken partijen het noemde: wat is de 'skin in the game' van de Nederlandse overheid bij het Pallas-project?

Dit speelt als een rode draad door alle gesprekken die ik heb gevoerd. Het is wat dat betreft nuttig om over de grenzen te kijken hoe andere landen met vergelijkbare projecten dit qua besluitvorming hebben aangepakt. Zo heeft de Belgische overheid het RRF ingezet voor het Myrrha-project, ter vervanging van de Belgische BR2-reactor en voor versterking van de Belgische kennisinfrastructuur

[6] Motie-De Vries en Van den Berg, Kamerstuk 21 501-31, nr. 614

voor de ontwikkeling van innovatieve kankerbehandelingen. In combinatie met een subsidie vanuit de Belgische Staat (zo'n 500 mln. euro), moet dit de komende tijd andere (internationale) financiers, zoals de EIB, Commissie en andere landen, over de streep trekken om van Myrrha een internationaal succes te maken. Afhankelijk van het succes hiervan wordt in een volgende fase van het project gekeken welke aanvullende bijdrage de Belgische overheid eventueel bereid is te leveren. Een vergelijkbare aanpak is te zien in Frankrijk, waar de Franse Staat een duidelijk belang heeft in de in aanbouw zijnde JHR en tevens andere landen partner heeft gemaakt in het project.

7. Tot slot

In dit rapport heb ik een overzicht gegeven van het Europees isotopenlandschap, de belangrijkste marktontwikkelingen en de samenwerkings- en financieringsmogelijkheden in de EU. Dit alles in beschouwing nemende geef ik graag het volgende ter overweging mee. Er liggen naar mijn idee grote kansen voor Nederland om de leidende positie op het terrein van medische isotopen te continueren, samen met andere Europese sleutelspelers en partners. Deze positie heeft Nederland verworven met jarenlange opbouw van kennis en expertise. Uit mijn ronde door de EU is gebleken dat dit een uniek bezit is en het opbouwen van dergelijke kennis en expertise geen sinecure is. Nederland staat daarom voor de keuze om niet alleen een belangrijke bijdrage te blijven leveren aan voorzieningszekerheid en innovatie voor de patiënt, maar ook om hoogwaardige kennis te behouden en verder op te bouwen. Die kennis kan worden benut voor zowel medische doeleinden als voor nucleair onderzoek.

Welk besluit het kabinet ook neemt, voor Europese beleidsmakers en uiteindelijk vooral voor patiënten is het belangrijk dat daarmee niet te lang wordt gewacht. Helderheid over de bijdrage die Nederland wel of niet zal leveren biedt de EU de mogelijkheid maatregelen te treffen om de voorziening in de EU zoveel mogelijk te borgen en eventuele risico's op tekorten zoveel mogelijk te mitigeren.

Tot slot: uit mijn ronde in de EU bleek waardering voor de inzet van Nederland om dit maatschappelijke vraagstuk hoger op de Europese agenda te krijgen. Ongeacht de uitkomsten van het kabinetsbesluit over het Pallas-project, zal een actieve rol van Nederland, samen met andere Europese sleutelspelers, na alle inzet en opgebouwde kennis worden gewaardeerd.

Bijlage 1: Overzicht gesproken partijen

Overheden	
België	Ministerie van Energie Ministerie van Volksgezondheid
Duitsland	Bundesministerium für Gesundheit
Frankrijk	Ministère de la Transition Ecologique Ministère des Solidarités et de la Santé
Polen	Ministerie van Klimaat & Milieu Ministerie van Volksgezondheid
Spanje	Agentschap voor geneesmiddelen (AEMPS)
Tsjechië	Ministerie van Industrie & Handel Ministerie van Volksgezondheid Czech Institute for Drug Control
Verenigd Koninkrijk	Department for Business, Energy & Industrial Strategy (BEIS) Department for Health and Social Care (DHSC)

EU instellingen en internationale organisaties	
Europese Commissie	DG SANTE DG ENERGY DG Research & Innovation DG Joint Research Centre (JRC) European Supply Agency Kabinetten-Von der Leyen, Breton en Kyriakides
Europees Parlement	Leden van de fracties Europese Volkspartij en Renew
Europese Investeringsbank	Vicepresident
International Atomic Energy Agency (IAEA)	Department of Nuclear Sciences and Applications Department of Nuclear Energy Department of Nuclear Safety and Security

Stakeholders	
Artsen / onderzoekers	Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG) Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (AVL) European Association of Nuclear Medicine (EANM) Goustave Roussy instituut (Frankrijk) JRC Karlsruhe, Institute for Transuranium Elements (ITU) Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) (PM) Czech Academy of Sciences Institute of Organic Chemistry and Biochemistry (IOCB, Praag) Queen Mary University of London Kings College London National Physical Laboratory (VK) National Nuclear Laboratory (VK)
Producenten	NRG / PALLAS SHINE Europe Curium FRM II (Duitsland) Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies (CEA, Frankrijk) LVR-15 / Centrum výzkumu Řež (CVR, Tsjechië) National Centre for Nuclear Research (NCBJ, Polen) POLATOM (Polen)

Bijlage 2: Eerste rapport met bevindingen gezant, september 2021

Aan de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Datum: 22 september 2021

Betreft: Eerste bevindingen speciaal gezant medische isotopen

Geachte staatssecretaris Blokhuis,

Toenmalig minister Van Ark heeft mij gevraagd om als speciaal gezant in Europa te onderzoeken welke samenwerkings- en financieringsmogelijkheden er in Europa zijn op het gebied van medische isotopen en specifiek voor het Pallas-project. Graag informeer ik u over mijn eerste bevindingen. Hierbij zal ik ook toelichten welke stappen ik de komende periode tot het einde van dit jaar zal zetten in Europa om tot een beter beeld te komen van de samenwerkings- en financieringsmogelijkheden ten behoeve van de voorzieningszekerheid van medische isotopen en de ontwikkeling van nieuwe kankertherapieën. De resultaten hiervan kunnen worden gebruikt ter voorbereiding van de besluitvorming begin 2022 over het Pallas-project.

De periode sinds mijn aantreden in juli heb ik voornamelijk benut om een goed beeld te krijgen van de verschillende partijen die een rol spelen in de leveringsketen van medische isotopen en van het belang van medische isotopen voor de patiënt. Ik heb daarvoor gesproken met diverse experts (zoals onderzoekers en artsen) en organisaties en instellingen die actief zijn in het Europese circuit. In die gesprekken werd het belang van medische isotopen voor de patiënt bevestigd, met name vanwege de hoge verwachtingen die experts hebben van medische isotopen voor de ontwikkeling van nieuwe (kanker)therapieën, een belangrijke doelstelling van het Europe's Beating Cancer Plan. De partijen onderschrijven het beeld van nut en noodzaak van een nieuwe Europese reactor en het Pallas-project wordt om die reden dan ook verwelkomd. Niet alleen vanwege de productiecapaciteit die nodig is voor de Europese toekomstige voorzieningszekerheid, maar ook vanwege het behoud van de hoogwaardige kennisinfrastructuur in Petten e.o. voor het onderzoek naar en de ontwikkeling van nieuwe (kanker)therapieën.

De afgelopen weken heb ik in Brussel gesproken met de Directeurs-Generaal (of hun plaatsvervangers) bij de Europese Commissie die verantwoordelijk zijn voor het dossier medische isotopen of belangrijke raakvlakken met dit onderwerp hebben. Het gaat om de DGs Volksgezondheid, Energie, Onderzoek & Innovatie en het Gemeenschappelijk onderzoekscentrum van de Commissie (JRC). In al deze gesprekken werd nut en noodzaak van een nieuwe reactor in Europa onderschreven, vanwege de verouderde Europese productiecapaciteit en de toenemende vraag naar met name therapeutische isotopen. De Europese Commissie ziet Pallas als het verst gevorderde initiatief om voorzieningszekerheid in Europa te kunnen waarborgen.

Aandachtspunten

In de gesprekken die ik heb gevoerd kwamen ook een aantal aandachtpunten naar voren die ik hieronder graag nader toelicht. Kortgezegd komt het erop neer dat - aangezien er nog geen definitief besluit genomen is over de voortgang van het Pallas-project - het naar mijn verwachting uitdagend zal worden om concrete afspraken te maken over Europese samenwerking en een eventuele financiële bijdrage vanuit Europa. De Europese Commissie, Europese Investeringsbank en EU-lidstaten zullen willen weten wat het commitment van de Nederlandse overheid is bij het project en welke bijdrage Nederland zelf – onder voorwaarden - bereid is te leveren aan het project. Concreet kan daarbij gedacht worden aan het inzetten van het EU Herstelfonds (EU Recovery and Resilience Facility), zoals andere landen dat ook doen voor vergelijkbare projecten, of een vorm van garantstelling door de Staat. In de gesprekken die ik heb gevoerd met de Europese Commissie werd Nederlandse inzet van RRF-middelen voor het Pallas-project expliciet aangemoedigd, juist vanwege het medisch belang voor Europa. Bovendien is duidelijk gemaakt dat andere Europese financieringsinstrumenten niet geschikt zijn voor de financiering van het project. Met inzet van RRF-middelen zal Nederland commitment tonen voor het Pallas-project, hetgeen op een positieve manier kan bijdragen aan gesprekken met andere partijen, zoals de Europese Investeringsbank (EIB) en daarmee mogelijk aanvullende financiering.

Daarnaast is het voor de partijen die ik in Europa spreek van belang om te weten hoe de organisatievorm van Pallas eruit zal komen te zien en welke rol de Nederlandse overheid hierin zou willen spelen. Een belangrijke notie die ik mee kreeg in de gesprekken in Brussel is dat Nederland èr goed aan zou doen om met Pallas te investeren in een duurzame kennisinfrastructuur waarin samengewerkt kan worden met andere EU-lidstaten en de Europese Commissie.

Ik ben mij ervan bewust dat het aan een nieuw kabinet is om te besluiten over Pallas dat daarin o.a. zal meewegen wat de bereidheid is van Europa om een financiële bijdrage te leveren. In Europa wordt andersom aan mij de vraag gesteld welke rol Nederland wil gaan spelen in het Pallas-project. Dit leidt in feite tot een situatie waarin de ene partij pas in beweging wil komen als er meer duidelijkheid wordt geboden door de andere partij, en andersom.

Vervolg

De komende periode tot het einde van het jaar wil ik gaan benutten om de samenwerkings- en financieringsmogelijkheden op Europees niveau verder te verkennen. Ik zal daarvoor (verder) spreken met de lidstaten, Europese Commissie, het Europees Parlement, de Europese Investeringsbank en belangenorganisaties, zoals patiënten- en artsenverenigingen. Mijn inzet is om in eerste instantie te focussen op de groep lidstaten die een belangrijke rol spelen in de leveringsketen van medische isotopen. Het kan dan gaan om de aanwezigheid (of te plannen bouw) van een onderzoeksreactor, verwerkingsfaciliteit, farmaceutische industrie of omdat het land veel ervaring opdoet met het doen van onderzoek naar nieuwe behandelingen met medische isotopen. Het gaat daarbij in de eerste plaats om Duitsland, Frankrijk, Polen, België en Tsjechië. Met deze groep landen zou bijvoorbeeld verkend kunnen worden of een betere coördinatie van deproductiecapaciteit in Europa mogelijk is en of samengewerkt kan worden op het gebied van onderzoek naar de ontwikkeling van nieuwe behandelingen met medische isotopen. Tevens zou daarbij verkend kunnen worden of samen opgetrokken kan worden om Europese financiering vandeze activiteiten te realiseren. Voorts zal ik met landen spreken die mogelijk een grote afhankelijkheid kennen van medische isotopen of groot belang hechten aan samenwerking op dit terrein en die bijvoorbeeld al nauwe banden met Petten kennen op onderzoeksgebied.

Ik houd u graag op de hoogte van de voortgang. Ik ben ook graag bereid één en ander toe te lichten aan de vaste commissie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport in de Tweede Kamer, mocht de Kamer dit op prijs stellen.

Hoogachte d,

Renée Jones-Bos

Speciaal geza Atvoor medische isotopen

Bijlage 3: Gezamenlijke verklaring EU lidstaten

Joint Declaration on the Security of Supply of Medical Radioisotopes for Beating Cancer

February 2022

Belgium, **Czech Republic, Germany, Ireland, Luxembourg**, **the Netherlands**, **Poland** and **Portugal**,

WELCOME Europe's Beating Cancer Plan, its recently published Implementation Roadmap and the SAMIRA Action Plan to improve timely access for European patients to diagnosis and treatment of cancer and other diseases.

ACKNOWLEDGE the view of experts that the use of medical radioisotopes for targeted cancer therapy will drastically increase in the coming years and that without replacing the current ageing European production infrastructure, the EU will be dependent on foreign supply which could potentially cause serious radioisotope shortages and jeopardize access to vital treatments.[7]

REITERATE that the COVID pandemic has confronted us with the vulnerabilities in the supply chains for critical medical products and the need to improve the long-term sustainability and resilience of the supply chains and strategic autonomy in the EU.

EMPHASISE that due to their short half-life, medical radioisotopes need to be delivered quickly to hospitals and that therefore, production on European soil is not only a political-strategic choice, but also a very practical necessity for patients.

RECOGNISE the view of experts that most therapeutic radioisotopes are most effectively produced in reactors, whereas accelerators/cyclotrons are needed to accompany the anticipated development in diagnostic imaging radioisotopes. Investments in both domains are considered to be necessary to minimize EU reliance on foreign supply.[8]

REALISE that for large irradiation installations, fully private initiatives might not be practicable, due to the known difficulty of implementing full cost recovery, the high investment costs and the relatively long durations for design, construction and licensing and that thus a mix of public incentives and private initiatives is required.[9]

UNDERLINE the need for concerted action at EU level to strengthen the supply chain of medical radioisotopes in the medium to long term in order to be self-sufficient and maintain timely and equal access to vital medical procedures for all European patients and develop innovative treatments in the field of cancer and other diseases.

COMMIT to long-term cooperation with the Member States, European Commission, European Parliament, international organisations and stakeholders, to…

- **Ensure the continued supply of medical radioisotopes** with strengthened cooperation in the whole supply chain and, in particular, the renewal of the European infrastructure for the production of medical radioisotopes, which will strengthen the EU's technological sovereignty and leading export position in the world. Supply chain participants should implement full-cost recovery, allowing for a level-playing field between European and foreign producers;
- **Improve the accessibility and affordability of innovative cancer treatments** for all European patients, by cooperating in the area of research and development of radiopharmaceuticals for innovative cancer therapies and in the area of real-world data on new therapies to better understand patient outcomes and cost-effectiveness;
- **Improve data sharing and monitoring** on supply chain issues, medical needs and technological developments with a stronger involvement of the health communities in this area.

INVITE the European Commission to coordinate the above mentioned areas of action and provide adequate and sustainable funding, in close cooperation with the health ministries and stakeholders, under the umbrella of the Europe's Beating Cancer Plan and the SAMIRA Action Plan. To this end, the Commission is invited to organise a stakeholdermeeting to prepare the work on the European Radioisotope Valley Initiative (ERVI) and to publish a roadmap for political discussion in the Council in 2022.

---

[7] Study on sustainable and resilient supply of medical radioisotopes in the EU and Co-ordinated approach to the development and supply of radionuclides in the EU | Energy

[8] Idem

[9] Idem

Datum 15 Maart 2022
Kenmerk TUDelft Rapport_RID-731

TU Delft Delft University of Technology

http://www.rid.tudelft.nl

^{177}Lu productie met de SHINE technologie

Dr.ir. Antonia Denkova
Dr.ir. Robin de Kruijff
Prof.dr. Bert Wolterbeek

Inhoudsopgave

Pagina 1 - 10 Nederlandstalig
Page 11 - 19 Engelstalig

REACTOR INSTITUTE DELFT

^{177}Lu productie met de SHINE technologie

De programmadirectie Medische Isotopen van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport bereidt een advies aan het Nederlandse kabinet voor, waarbij centraal staat dat de meest innovatieve diagnoses en behandelingen betaalbaar en beschikbaar blijven voor Nederlandse (kanker-)patiënten en dat de excellente Europese/Nederlandse nucleaire kennisinfrastructuur behouden blijft.

In dit kader heeft de programmadirectie contact opgenomen met de TU Delft / RID om op professionele en onafhankelijke wijze de claim van SHINE Medical Technology te valideren, dat "Op termijn de meest effectieve productiewijze van het nuclide ^{177}Lu op basis van SHINE-technologie zal zijn", met contract referentie nr 3058-19602-42002.

Dit rapport bestaat hoofdzakelijk uit twee delen: een eerste deel betreft de vragen zoals gesteld door het Ministerie van VWS, de contractvoorwaarden, en de conclusies die zijn getrokken door het TU Delft team, en een tweede deel (de ANNEX) welke een puntsgewijze onderbouwing van het standpunt van de TU Delft presenteert.

De tekst in dit rapport (beide onderdelen) reflecteert ook een review van het RIVM: het TU Delft team bedankt Dr. Lars Roobol en Martijn van der Schaaf MSc van het RIVM voor hun inzichtelijke suggesties.

TU Delft Reactor Instituut, dd. 15-03-2022

Dr.ir. Antonia Denkova
Dr.ir. Robin de Kruijff
Prof.dr. Bert Wolterbeek

^{177}Lu productie met de SHINE technologie

Dit rapport geeft de mening van het TU Delft team weer met betrekking tot de geldigheid van de claim van SHINE Medical Technology om zowel de middelen als technologie beschikbaar te hebben om ^{177}Lu voor medische toepassingen te produceren. Leden van het team zijn dr.ir. Antonia Denkova, dr.ir. Robin de Kruijff en Prof.dr. Bert Wolterbeek, allen verbonden aan de afdeling Radiation Science and Technology (RST), Reactor Instituut Delft (RID), van de Technische Universiteit Delft (TU Delft).

Contract

Aan TU Delft/RID is gevraagd om zowel wetenschappelijk als technologisch inzicht in de SHINE claim te verkrijgen en te onderzoeken in hoeverre deze claim is onderbouwd.
Gedetailleerdere te beantwoorden vragen zijn:

- Wat is de technologische basis voor de ^{177}Lu productie?
- Hoe groot zal de productie capaciteit van ^{177}Lu zijn?
- Wat is het tijdspad binnen welke SHINE het geproduceerde ^{177}Lu naar de Europese markt kan brengen?
- In hoeverre, en op welke manier, is SHINE afhankelijk van reactoren voor hun productie van ^{177}Lu?

Voorwaarden

TU Delft heeft het contract met VWS afgesloten na een eerste gesprek met SHINE, waarin de voorwaarden voor het onderzoek die in dit contract zijn opgenomen werden opgesteld. TU Delft-SHINE gesprekken en uitwisseling van geschreven/mondelinge informatie zijn onderhevig aan een overeengekomen NDA, naast en losstaand van het vergaren van open source en literatuurinformatie door de TU Delft. Daarnaast is overeengekomen dat het de TU Delft vrij staat hun uiteindelijke standpunt te rapporteren, maar dat onderliggende argumentatie geassocieerd met en onderworpen aan de voorwaarden van de NDA zal worden gescreend door SHINE vóór publicatie. Tenslotte, na de genoemde screening door SHINE, zal het RIVM een kritisch review geven op het rapport, waarna het door de TU Delft zal worden ingediend bij VWS.

Conclusies

Gebaseerd op de informatie die de TU Delft heeft verkregen van SHINE, middels zowel gesprekken als geschreven verslagen, en onderbouwd door zowel open-source informatie alsmede door de TU Delft opgestelde modellen op basis van beschikbare data, beschouwt het TU Delft team de productie van toereikende hoeveelheden

hoge specifieke activiteit ^{177}Lu via de verrijkte ^{176}Yb productieroute gebruikmakend van SHINE verrijkings- en scheidingstechnologie haalbaar.
Op basis van deze informatie (zie bovenstaand), en in antwoord op de gedetailleerde vragen van de programmadirectie Medische Isotopen van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport concludeert het TU Delft team het volgende:

Wat is de technologische basis voor de ^{177}Lu productie?

Zowel de bestralingstechnologie als de verrijkings- en scheidingsprocedures zoals beschreven door SHINE worden door het TU Delft team gezien als haalbaar voor de productie van hoge specifieke activiteit ^{177}Lu, welke in essentie is gebaseerd op de bestraling van verrijkt ^{176}Yb en de daaropvolgende scheiding van de target ^{176}Yb en het geproduceerde ^{177}Lu (zie ANNEX 2 route 2 en ANNEXEN 1,3,5,9 voor verdere details).

Hoe groot zal de productie capaciteit van ^{177}Lu zijn?

SHINE beweert om 250 000 patiënten doseringen jaarlijks te kunnen produceren. Deze bewering wordt door het TU Delft team als realistisch beschouwd (zie ANNEX 15).

Wat is het tijdspad binnen welke SHINE het geproduceerde ^{177}Lu naar de Europese markt kan brengen?

Op dit moment verwacht SHINE dat hun installatie in Veendam in de zomer van 2026 in bedrijf zal komen (zie ook ANNEX 14 voor de schatting van TU Delft zijnde begin 2027). Het TU Delft team beoordeelt dat door gebruik te maken van externe onderzoeksreactoren en de Janesville installatie, SHINE waarschijnlijk binnen twee tot drie jaar ^{177}Lu kan leveren voor de Europese markt. Gebruikmakend van de SHINE faciliteiten in Veendam zal ^{177}Lu productie waarschijnlijk binnen 5 jaar na bedrijfsvoering mogelijk zijn.

In hoeverre, en op welke manier, is SHINE afhankelijk van reactoren voor hun productie van ^{177}Lu?

Hoewel SHINE lage flux onderzoeksreactoren kan gebruiken voor hun ^{177}Lu productieproces, zal de ^{177}Lu productie niet meer afhankelijk zijn van onderzoeksreactoren zodra SHINE volledig operationeel is (zie ANNEX 13).

Met betrekking tot de SHINE Medical Technologies claim dat "Op termijn de meest effectieve productiewijze van het nuclide ^{177}Lu op basis van SHINE-technologie zal zijn"

SHINE technologie, gebaseerd op de verrijking van Yb, door fusie in stand gehouden neutronenbestraling, en ^{177}Lu scheiding en opzuivering (zie ANNEXES), heeft als voornaamste voordelen een hoge kwaliteit ^{177}Lu, en de mogelijkheid om waar nodig voor bestraling ondersteund te kunnen worden door (Europese) *lage flux* onderzoeksreactoren (ANNEX 13) (waardoor leveringszekerheid gegarandeerd

wordt). Hoewel het productieproces relatief ingewikkeld is, zal zodra SHINE volledig operationeel is de capaciteit groot zijn. Hierdoor, gekeken naar kwaliteit, capaciteit, en back-up mogelijkheden, beschouwt het TU Delft team de SHINE technologie als zeer effectief.

ANNEX: Onderliggende informatie en technische gegevens

1. Basisprincipes van SHINE Medical Technology

SHINE staat voor Subcritical Hybrid Intense Neutron Emitter (Subkritische Hybride Intense NeutronenStraler). Het is gebaseerd op de volgende principes: een versneller versnelt deuterium kernen welke botsen met tritium kernen. De resulterende fusiereactie genereert helium kernen en vrijgekomen neutronen. Deze vrijgekomen neutronen worden gebruikt in de direct systeemomgeving om splijting van ^{235}U te initiëren en in stand te houden (waarbij additionele vrije neutronen en splijtingsproducten worden geproduceerd). Het ^{235}U wordt in opgeloste vorm in een vloeistoftank gehouden. Het totale systeem is subkritisch: zodra de versneller wordt uitgezet kan de splijting van uranium niet in stand worden gehouden: dit kan worden gezien als een voordeel op het gebied van nucleaire veiligheid. Splijtingsproducten zoals ^{99}Mo worden direct gevormd door de splijting van ^{235}U en accumuleren in de oplossing in de tank. Daarnaast biedt de opstelling de mogelijkheid om een target in de tank te plaatsen die daar wordt blootgesteld aan splijtingsneutronen, en een activeringsproduct (zoals ^{177}Lu) kan worden gevormd door deze neutronenvangst. Zodra de neutronen 'in gebruik' zijn, is de bestralingsbenadering van SHINE (het fysische proces) in principe gelijkend aan de benadering van reactoren.

2. Basisprincipes van de neutronenproductie van ^{177}Lu

^{177}Lu kan hoofdzakelijk worden geproduceerd via twee op neutronen gebaseerde productieroutes:

1. *De neutronenactivering van ^{176}Lu om ^{177}Lu te vormen.*

   Het eindproduct is een mengsel van ^{176}Lu target atomen, geproduceerd ^{177}Lu (slechts een kleine fractie van de target ^{176}Lu zal een neutron invangen), en een merkbare hoeveelheid ^{177m}Lu activiteit welke gecoproduceerd wordt in dit proces. Deze drie vormen van Lu (^{176}Lu, ^{177}Lu, ^{177m}Lu) kunnen nagenoeg niet gescheiden worden: dit resulteert er in dat over het algemeen het volledige mengsel wordt verzonden naar de eindgebruikers (ziekenhuizen). De voornaamste nadelen van dit proces zijn de aanwezigheid van langlevend ^{177m}Lu (halfwaardetijd ca. 160,5 dagen) in de verwerking van ziekenhuisafval, en de aanwezigheid van ^{176}Lu welke niet bijdraagt aan behandelingsdoeleinden maar wel interfereert met de kwaliteit van het uiteindelijke radiopharmacon en dus een significant effect op het therapeutisch resultaat kan hebben.

2. *De neutronenactivering van ^{176}Yb, om ^{177}Yb te vormen, welke snel vervalt naar ^{177}Lu*

Het eindproduct is een mengsel van ^{176}Yb en ^{177}Lu, het tussenproduct ^{177}Yb vervalt (verdwijnt) binnen een paar uur (halfwaardetijd is 1,9 uur), en vrijwel geen ^{177m}Lu wordt gecoproduceerd. Het belangrijkste aandachtspunt in verdere processtappen is de scheiding van ^{177}Lu en ^{176}Yb; het uiteindelijke product dat wordt verzonden is ^{177}Lu zonder de aanwezigheid van een merkbare hoeveelheid ^{176}Yb of ^{177m}Lu, wat een voordeel vormt voor zowel uiteindelijke bereiding in het ziekenhuis en gebruik in therapie, als ook de uiteindelijke afvalverwerking in het ziekenhuis. Aandachtspunten zijn de aanwezigheid van ^{176}Yb, relatief dure scheidingsprocedures, en het vermijden van de eventuele aanwezigheid van chemicaliën gebruikt in de scheidings- en clean-up procedures in het uiteindelijke product (zie ook ANNEX 10).

3. Basisprincipes van de SHINE productie van ^{177}Lu

De aanpak van SHINE voor de productie van ^{177}Lu is door neutronenactivering van ^{176}Yb (ANNEX 2, route 2, zie bovenstaand). Deze aanpak resulteert in principe in een hoge kwaliteit ^{177}Lu (geschikt voor medische toepassingen) onafhankelijk van het aantal neutronen gebruikt in de activering van ^{176}Yb: Alleen de *opbrengst* (geproduceerd aantal eenheden ^{177}Lu) is afhankelijk van het aantal neutronen, niet de *kwaliteit*, gegeven dat de scheiding van het target en product-radionuclide naar behoren werkt! Kritische aandachtspunten zijn de gebruikte Yb targets (fractie ^{176}Yb in het gebruikte Yb) en de scheidingsefficiëntie van ^{177}Lu van het Yb target.

4. SHINE en de vraag naar ^{177}Lu

NUC (2021) voorziet als huidige EU vraag 10 000 patiënt doseringen op jaarbasis (7,4 GBq elk, een standaard behandeling bestaat uit 4 doseringen per patiënt), en verwacht een groei in de vraag die zal leiden tot > 100 000 doseringen op jaarbasis per radiopharmacon in 2040. Wereldwijd, volgens de beschikbare informatie (literatuur, openbare bronnen) is de algemene opvatting dat het erg lastig is om een redelijke schatting te maken en te onderbouwen, maar gebaseerd op huidige kennis wordt de wereldwijde vraag rond 2040 op ca. 300 000 tot 400 000 patiënt doseringen beschouwd.

NUC (2021): Co-ordinated Approach to the Development and Supply of Radionuclides in the EU. Nr/ENER/D3/2019-231. Final Report 2021

5. Aanbod, verrijking en targets

De aanwezigheid van voldoende natuurlijk (niet-verrijkt) Yb wordt door het TU Delft team niet gezien als een beperkende factor. Voor de verrijking beschikt SHINE over een in-house verrijkingsinfrastructuur, capaciteit en technologie, gebaseerd op alledaagse technische benaderingen. Onderzoek heeft tot dusver laten zien dat SHINE in staat is om een verrijkingsgraad >99,5% te behalen (een onafhankelijke analytische beoordeling [Univ. Berkeley] was beschikbaar gemaakt voor het TU Delft team). Een belangrijk punt is de opschaling, maar er is geen essentieel nadeel van

deze aanpak. Hierdoor voorziet het TU Delft team de aanwezigheid van voldoende verrijkt ^{176}Yb niet als problematisch.
Targets (metaal > 99,5% verrijkt in ^{176}Yb) worden in-house verwerkt door SHINE (gebaseerd op standaard chemische methoden) van het verrijkte Yb-materiaal om de zuiverheid van het uiteindelijke Yb voor bestraling te garanderen. Yb zuiverheden tot 99,9% zijn behaald in het metalen ^{176}Yb target (chemische zuiverheid). Productgegevens met betrekking tot de zuiverheid van het target waren beschikbaar gemaakt voor het TU Delft team.
SHINE verwacht dat de geleidelijke toename van hun productie van verrijkt ^{176}Yb de marktgroei kan volgen en blijven matchen.

6. Lage neutronenintensiteit en hoge target massa

SHINE maakt gebruik van neutronenfluxen die veel lager zijn dan die van (hoge flux) onderzoeksreactoren. Het basisprincipe in radionuclideproductie is dat de hoeveelheid bestralingsproduct het resultaat is van zowel flux als target massa: SHINE compenseert lagere flux met hogere target massa.

7. Zelfafscherming in hoge target massa's

Zelfafscherming resulteert in een verlaging van de neutronenvangstreacties door een bestraalde target massa, welke in het geval van een ^{176}Yb target resulteert in minder geproduceerd ^{177}Yb dan zou worden verwacht als zelfafscherming niet wordt meegenomen in de berekening: dit betekent dat de ^{177}Lu opbrengst in dikke targets minder kan zijn dan in dunne folies van vergelijkbare massa.

Het TU Delft team heeft MCNP berekeningen gedaan, waarbij werd uitgegaan van een 100% metallisch Yb cilindrisch target welke volledig bestond uit puur ^{176}Yb. Gebruikte target afmetingen zijn 2 cm hoogte, 2 cm diameter, een dichtheid van 6,57 g/cm^3 (wat een totale target massa van 41,3 g geeft), een werkzame doorsnede van 3 barn voor neutronenvangst, en een thermische neutronenflux van 5.10^{12} cm^{-2}sec^{-1} (gebruikmakend van de specificaties van de TU Delft/RID BP3 faciliteit). De resultaten gaven weer dat er wel zelfafscherming plaatsvindt, maar dat deze niet meer dan 10% effect heeft over het volledige thermische spectrum, het volledige cilinder volume, en in de afwezigheid van enige trend van afscherming door de concentrische cilindrische volume ringen richting het centrum van de ^{176}Yb cilinder. Deze resultaten zijn door het TU Delft team gebruikt voor verdere berekeningen (zoals beschreven in ANNEX 15).

8. Hoeveelheid productie-eenheden (versnellerlijnen), uptime

SHINE kan tot 16 bestralingskanalen (twee kanalen in 8 lijnen) per site gebruiken, met een target capaciteit welke bestaat uit een serie gestapelde (tot 10) individuele targets van elk typisch 100 g, welke tegelijkertijd kunnen worden bestraald per kanaal, en kunnen worden verwerkt tot de benodigde ^{177}Lu kwaliteit gereed voor

verzending binnen een bestralingscyclus van een week. SHINE gaat uit van ca. 70% uptime voor hun bestralingsinfrastructuur gedurende de beginperiode van het gebruik van de installatie. Hier wordt uptime gezien als het deel van het jaar dat de infrastructuur van SHINE daadwerkelijk beschikbaar is voor productie. Het TU Delft team ziet deze initiële uptime als realistisch, en heeft deze data gebruikt voor de berekeningen weergegeven in ANNEX 15.

9. Target terugwinning en verlies van product gedurende het terugwinnen van het target

Aan het eind van de bestraling worden de targets verwerkt om Yb (^{176}Yb en ^{177}Yb) te scheiden van ^{177}Lu. Het scheidingsproces bestaat uit twee verschillende scheidingsstappen. Het principe achter de eerste scheidingsstap is zodanig dat het de verwerking van grote massa's mogelijk maakt. Hoewel SHINE dit nog niet heeft toegepast op de grotere massa's die nodig gaan zijn om zeer grote hoeveelheden ^{177}Lu te produceren, voorzien we geen problemen in de opschaling. Vergelijkbare scheidingsmethoden zijn in het verleden al succesvol toegepast door anderen op 100 gr metalen targets (niet specifiek Yb). 99% van het Yb wordt verwijderd in de eerste scheidingsstap, en kan hierna worden gerecycled. De tweede scheidingsstap bestaat uit verschillende cycli en is voornamelijk gebaseerd op bekende scheidingsmethoden, waardoor de introductie van ongewenste onzuiverheden ook wordt vermeden. Aangezien de hoeveelheid massa van Yb op dit punt al significant verminderd is, kan deze tweede scheidingsstap eenvoudig worden toegepast om de gewenste kwaliteit ^{177}Lu te produceren. Het verlies van ^{177}Lu in het gehele scheidingsproces is 35%, maar dit kan waarschijnlijk verbeterd worden in de toekomst. De terugwinning van het verrijkte ^{176}Yb target overschrijdt 90%.
Vanuit zakelijk oogpunt zullen de totale verwerkingstijd voor en na bestraling, inclusief de fractie Yb die teruggewonnen wordt (verlies van Yb in het productieproces) en later hergebruik van Yb van invloed zijn op de totale productiekosten, dit kan hierdoor ook de kosten van ^{177}Lu bij de uiteindelijke aankoop door ziekenhuizen of bedrijven beïnvloeden.

10. Kwaliteit van het geproduceerde ^{177}Lu

Het TU Delft team heeft de ^{177}Lu productspecificaties ontvangen welke SHINE ook naar hun klanten stuurt. Deze specificaties laten zien dat de ^{177}Lu kwaliteit voldoet aan de eisen van de Europese Pharmacopeia (EP: bijv. ten minste 99,9% van de totale radioactiviteit is afkomstig van het verval van ^{177}Lu, minimaal 99% van het Lu is beschikbaar als Lu(III), maximale koper, ijzer, lood en zink onzuiverheden zijn minder dan respectievelijk 1,0, 0,5, 0,5 en 1,0 µg/GBq). Hoewel SHINE dit ^{177}Lu heeft geproduceerd gebruikmakend van onderzoeksreactoren, waren de target bereiding en eventuele target-product scheidingen gebaseerd op SHINE technologie. Aangezien de targetbereiding en scheiding de meest essentiële delen van het proces zijn om de gewenste kwaliteit te verkrijgen, is het zeer waarschijnlijk dat de zelfde radioisotoop kwaliteit kan worden verkregen wanneer de bestralingen in de SHINE faciliteiten worden uitgevoerd.

11. Totale jaarlijkse ^{177}Lu productie

SHINE Medical Technology is voornemens om 250 000 patiënt doseringen per jaar te produceren. Gebaseerd op de informatie die SHINE heeft gedeeld met het TU Delft team, en daaropvolgende berekeningen die zijn verricht door het TU Delft team, wordt dit gebruikmakend van de SHINE faciliteiten, verrijkingsprocedures en scheidingstechnologie als haalbaar geacht (zie ANNEX 15).

12. GMP opties

SHINE zal ^{177}Lu onder GMP condities produceren. Een toegewijde GMP faciliteit zal worden neergezet op zowel de SHINE-US als SHINE-NL locaties (GMP = Good Manufacturing Practice). De vergunning om onder GMP condities te produceren is al verkregen van de FDA, en het TU Delft team verwacht dat het verkrijgen van een Europese GMP licentie ook geen significante problemen zal opleveren. Het TU Delft team heeft geen helder inzicht in de verwerkings- en doorlooptijd, maar verwacht dat de verkregen FDA licentie de EU goedkeuring kan versnellen; voor zowel FDA als EMA zal het geproduceerde ^{177}Lu gelicenseerd moet worden als API (Active Pharmaceutical Ingredient).

13. Verwerking en distributie van of reactor-geproduceerd ^{177}Lu, of SHINE-faciliteit geproduceerde ^{177}Lu door SHINE

Zowel het verrijkingsproces als het scheidingsproces ontwikkeld door SHINE maken het mogelijk voor SHINE om niet enkel hun faciliteiten te kunnen gebruiken voor de bestraling van de verrijkte Yb targets, maar ook andere lage-flux neutronen regimes zoals aanwezig in verscheidene lagere-flux onderzoeksreactoren. Deze onderzoeksreactoren zouden niet in staat zijn om ^{177}Lu te produceren gebruikmakend van conventionele productieroutes (zie ANNEX 2, route 1). Gezien het feit dat de huidige proof-of-principle bestralingen zijn verricht in onderzoeksreactoren, wordt het gebruik van deze reactoren voor ^{177}Lu productie door SHINE, als alternatief op de in-house productie van SHINE, uitvoerbaar geacht door het TU Delft team op voorwaarde dat voldoende bestralingscapaciteit beschikbaar wordt gemaakt door deze onderzoeksreactoren. Het TU Delft team heeft geen inzicht in welke EU reactoren mogelijkerwijs al gecontacteerd zijn.

14. Tijdlijnen

Afhankelijk van de discussies met de Nederlandse overheid voorziet SHINE dat ze in staat zullen zijn om de constructie van hun accelerator-aangedreven subkritische reactor in Nederland kunnen beginnen in 2024, gezien de eerste gesprekken begin 2021 al gevoerd zijn. Aangezien ze reeds hun installatie in Janesville, US hebben gebouwd, en aangezien de installatie in Veendam volgens het ontwerp van de Janesville installatie zal worden neergezet, verwacht SHINE dat de constructie in de tweede helft van 2026 gereed zal zijn. Deze tijdlijn wordt door het TU Delft team als enigszins optimistisch ingeschat, maar onder voorbehoud van grote onvoorziene gebeurtenissen zou 2027 haalbaar moeten zijn.

Afhankelijk van de marktgroei (ANNEX 4) kan het jaren duren voor SHINE op volledige capaciteit kan produceren, maar de daadwerkelijke productiegroei kan deels worden bepaald door mogelijke onvoorziene problemen binnen de EU welke invloed hebben op de leveringsgarantie.

15. Belangrijkste basisberekeningen op basis van beschikbare informatie

TU Delft heeft, gebruikmakend van in-house software, een aantal basisberekeningen uitgevoerd om een referentiecontext te schetsen voor de data verkregen van SHINE, waarbij gebruik is gemaakt van informatie verkregen middels open bronnen:

Uitgaande van 7,4 GBq ^{177}Lu als dosering voor een individuele patiënt (NUC 2021, zie ANNEX 4), een week bestraaltijd, aangenomen dat één ^{177}Lu halfwaardetijd (ca. 6,65 dagen) nodig is voor het verwerken van het product na afloop van bestraling, en uitgaande van 65% efficiëntie in het opschonen en terugwinnen van het ^{177}Lu product, volgt dat 22,8 GBq ^{177}Lu moet worden geproduceerd direct na bestraling om één patiënten dosering te verkrijgen. Wanneer zelfafschermingseffecten worden meegenomen in de berekening, wordt deze vereiste hoeveelheid geproduceerd ^{177}Lu verhoogd naar 25,1 GBq. Hierbij moet worden vermeld dat deze verhoging als vrij laag wordt ingeschat, en omdat de exacte afmetingen van de targets niet bekend zijn is de 10% verlaging (ANNEX 7) een ruwe schatting.

Met als verdere aannames een neutronenflux van 5.10^{12} $cm^{-2}s^{-1}$, een 100 g Yb metaal target die voor 99,5% bestaat uit verrijkt ^{176}Yb, geen tijdsverlies tussen wekelijkse bestralingen (met 70% uptime, wat overeenkomt met 36 productieweken), komt de geschatte productie snelheid uit op jaarlijks 4342 patiënten doseringen per 100 g target (verzendtijd en verdere verwerking in het ziekenhuis zijn hier niet meegenomen). Gegeven dat 10 targets tegelijkertijd kunnen worden bestraald per kanaal, en dat er 16 faciliteiten met elk 2 kanalen kunnen worden ingezet (US en Nederland samen) komt dit uit op ongeveer 1,4 miljoen patiënten doseringen per jaar.

Raadpleeg:

https://www.globenewswire.com/news-release/2019/10/02/1924021/0/en/Phoenix-and-SHINE-Achieve-New-World-Record-for-Strongest-Nuclear-Fusion-Reaction-in-a-Steady-State-System.html

voor het verschil tussen de hoogste bekende neutronen productiesnelheid van Phoenix-SHINE, en de effectieve fluxen die gebruikt zijn in de huidige berekeningen, welke rekening houden met mogelijke radiale flux patronen.

Alle veranderingen in de data waarop deze berekeningen zijn gebaseerd beïnvloeden uiteraard de hierboven berekende maximale jaarlijkse productie, dit is inclusief de voorziene uptime, target massa en scheidingsopbrengsten. Het produceren van 250 000 doseringen per jaar wordt dus als haalbaar beschouwd.

Production of ^{177}Lu using the SHINE technology

The Program Directory Medical Isotopes of the Ministry of Public Health, Welfare and Sports (VWS) prepares an advice to the Dutch Council of Ministers (kabinet) in which a central point of attention is that the most innovative diagnostics and therapies will remain affordable and available for Dutch (cancer) patients, and that the excellent European/Dutch nuclear infrastructure is maintained.

In this context, the Program Directory has contracted TU Delft/RID to give a professional and independent validation of SHINE Medical Technology claim that "In time ^{177}Lu will be most effectively produced on basis of SHINE-technology", with contract reference nr 3058-19602-42002.

This report consists of two main parts: a first part that relates to questions posed by the Ministry of VWS, the contract conditions, and the main conclusions drawn by the TU Delft team, and a second part (the ANNEX) that gives point-wise information that serves as basis for TU Delft's points of view.

The text of the report (both parts) includes the reflection of a review by RIVM: the TU Delft team thanks RIVM's dr. Lars Roobol and Martijn van der Schaaf MSc for their helpful suggestions.

TU Delft Reactor Institute, dd. 15-03-2022

Dr.ir. Antonia Denkova
Dr.ir. Robin de Kruijff
Prof.dr. Bert Wolterbeek

Production of ^{177}Lu using the SHINE technology

The present report reflects the opinion of the TU Delft team on the validity of SHINE Medical Technology's claim to have the means and technology to produce ^{177}Lu for medical purposes. Members of the team are dr.ir. Antonia Denkova, dr.ir. Robin de Kruijff and Prof.dr. Bert Wolterbeek, all associated to the Department of Radiation Science and Technology (RST), Reactor Institute Delft (RID), of the Delft University of Technology (TU Delft).

Contract

TU Delft/RID is asked to get scientific and technological insight in the rationale for the SHINE claim and to investigate the firmness with which this claim can be validated.
More detailed questions to be answered are:

- Which is the technological approach to produce the ^{177}Lu?
- What will be the scale of the production of ^{177}Lu?
- What is the timeline (bandwidth) in which SHINE will be able to bring the produced ^{177}Lu to the European market?
- In what sense and to what extent may SHINE Technologies depend on Reactor products in their production of ^{177}Lu?

Conditions

TU Delft entered into the contract with VWS, after initial conversation with SHINE, to set up the conditions for the study which were incorporated in said contract. TU Delft-SHINE conversations and exchange of written/oral information are subjected to an agreed upon NDA, besides and independent of the TU Delft gathering of open source- and literature information. It was further agreed that the TU Delft is free to report its final opinion, but that underlying argumentation if associated and subjected to the NDA's terms, will be screened by SHINE before publication. Finally, and after said SHINE screening, RIVM (Dutch State Institute for Public Health and Environment) is to give a critical review on the report before submission to VWS by the TU Delft.

Conclusions

Based on the information made available by SHINE to TU Delft, in both conversations and written reports, and supported by information from open sources and TU Delft in-house modelling of available data, the TU Delft team regards production of sufficient amounts of high specific activity ^{177}Lu from the enriched ^{176}Yb production route using SHINE enrichment and separation technology as feasible.

On basis of that information (see above), and in response to the detailed questions from the Program Directory Medical Isotopes of the Ministry of Public Health, Welfare and Sports the TU Delft team concludes the following:

Which is the technological approach to produce the ^{177}Lu?

Both the irradiation technology as well as the enrichment- and separation procedures described by SHINE are considered by the TU Delft team as attainable for the production of high specific activity ^{177}Lu, which is essentially based on the irradiation of enriched ^{176}Yb and subsequent separation of target ^{176}Yb and product ^{177}Lu (see ANNEX 2, route 2, and ANNEXES 1,3,5,9 for further details).

What will be the scale of the production of ^{177}Lu?

SHINE claims to be able to produce 250 000 patient doses annually. This claim is considered by the TU Delft team as realistic (see ANNEX 15).

What is the timeline (bandwidth) in which SHINE will be able to bring the produced ^{177}Lu to the European market?

Current projections from SHINE estimate operations of their plant in Veendam to start in summer 2026 (see also ANNEX 14 for TU Delft's estimate as early 2027). The TU Delft team judges that using research reactors and the Janesville facility, SHINE will likely be able to bring ^{177}Lu to the European market within two to three years. Using SHINE irradiation facilities, ^{177}Lu production in Veendam will likely be possible within 5 years (see also ANNEX 4).

In what sense and to what extent may SHINE Technologies depend on Reactor products in their production of ^{177}Lu?

Although SHINE Technologies can use low flux research reactors for their ^{177}Lu production process, SHINE, once fully operational, will not depend on research reactors (see ANNEX 13).

SHINE Medical Technologies claim that "In time ^{177}Lu will be most effectively produced on basis of SHINE-technology"

SHINE technology, based on Yb enrichment, fusion sustained neutron irradiation, and ^{177}Lu separation and purification (see ANNEXES), has two main advantages: a high quality ^{177}Lu, and the principal possibility to be backed up by (European) *low flux* research reactors for irradiation (ANNEX 13) if needed (ensuring EU delivery). Although SHINE's production process is a relatively complex one, its capacity is large at full operation. Thus, seen in terms of quality, capacity and back-up options, the TU Delft team regards SHINE technology as highly effective.

ANNEX: Underlying information and technical data

1. Basics of the SHINE Medical Technology

SHINE stands for Subcritical Hybrid Intense Neutron Emitter. The basics are straightforward: an accelerator accelerates deuterium nuclei, which are collided with tritium nuclei, and the resulting fusion process generates helium nuclei and liberated neutrons. These liberated neutrons are used in the immediate system environment to cause and sustain fission of ^{235}U (producing additional free neutrons and fission products), the ^{235}U being held in dissolved form in a solvent tank. The total system is subcritical: once the accelerator is shut off, the fission of uranium is not sustained: this may be regarded as an advantage in terms of nuclear safety. Fission products, such as ^{99}Mo, are the direct products formed by the very fission of ^{235}U, and will accumulate in the solvent in the tank. Alternatively, a target within the tank may be exposed to the fission neutrons, and an activation product (such as ^{177}Lu) may be formed by capture of these neutrons. Once the neutrons are "in use", the SHINE approach in irradiation (the physical process) is basically similar to the approach by reactors.

2. Basics of the neutron-production of ^{177}Lu

^{177}Lu may be produced by two main neutron-based production routes:

1. *The capture of a neutron by ^{176}Lu to form ^{177}Lu.*

   The end-product will be a mixture of ^{176}Lu target atoms and product ^{177}Lu (only a small fraction of the target ^{176}Lu will capture a neutron), and a noticeable amount of ^{177m}Lu activity will be co-produced in the process, ultimately being part of the mixture. The three forms of Lu (^{176}Lu, ^{177}Lu, ^{177m}Lu) can hardly be separated: this makes that the entire mixture is generally shipped to end-user sites (hospitals). The principal drawback here is the presence of the long-lived ^{177m}Lu (half-life ca. 160.5 d) in the processing of hospital waste, and the presence of ^{176}Lu, that does not contribute to treatment purposes but may interfere with the quality of the final radiopharmaceutical which can significantly influence therapeutic outcome.

2. *The capture of a neutron by ^{176}Yb, to form ^{177}Yb, that rapidly decays into ^{177}Lu*

   The end-product will be a mixture of ^{176}Yb and ^{177}Lu, the intermediate ^{177}Yb decays (vanishes) within a few hours (half-life is 1.9 h), and virtually no ^{177m}Lu is co-produced. The main point in further processing is the separation of the ^{177}Lu and the ^{176}Yb; the final product for shipping will be the ^{177}Lu,

without appreciable mass of ^{176}Lu or ^{177m}Lu, which is an advantage both for eventual hospital preparation and use in therapy and the final waste disposal by the hospital. Points of attention are the presence of ^{176}Yb, relatively extensive separation procedures, and avoidance of chemicals from separation and clean-up in the eventual product (see also ANNEX 10).

3. Basics of the SHINE production of ^{177}Lu

The SHINE approach in producing ^{177}Lu is by neutron activation of ^{176}Yb (ANNEX 2, route 2, see above). This approach dictates that, in principle, ^{177}Lu is obtained in high quality (suitable for clinical use) irrespective of the number of neutrons used in the activation of ^{176}Yb: Only the *yield* (produced units of ^{177}Lu) depends on the number of neutrons, not the *quality* if separation between the target and the product-radionuclide works as desired! Critical points of attention are the applied Yb targets (fraction of ^{176}Yb in the used Yb), and the efficiency of the separation of ^{177}Lu from target Yb.

4. SHINE and the demand of ^{177}Lu

NUC (2021) envisages current EU demand as 10 000 patient doses annually (7.4 GBq each, standard treatment consists of 4 doses per patient), and anticipates a growth in demand that leads to > 100 000 doses annually per radiopharmaceutical in 2040. Worldwide, in all available info (literature, open sources) the general opinion is that a reasonable estimate is very difficult to substantiate, a best guess based on current knowledge could be ca. 300 000 a 400 000 patient doses worldwide by 2040.

NUC (2021): Co-ordinated Approach to the Development and Supply of Radionuclides in the EU. Nr/ENER/D3/2019-231. Final Report 2021

5. Supply, enrichment, and targets

Supply of natural Yb is not regarded by the TUDelft team as a limiting factor. For enrichment, SHINE has in-house enrichment infrastructure, capacity and technology, based on commonplace technical approaches. Trials so far show that SHINE is able to reach enrichment factors up to > 99.5 % (an outside-SHINE independent analytical assessment [Univ. Berkeley] was made available to the TU Delft team). A point of interest is the upscaling, but there is no essential drawback to the approach. Moreover, the TU Delft team considers general supply of enriched ^{176}Yb not to be a point of concern.
Targets (metal > 99.5 % enrichment in ^{176}Yb) are processed in-house by SHINE (based on basic chemical methods) from the enriched Yb-material to ensure the purity of the eventual Yb in irradiation. Yb purity up to 99.9 % is achieved in the metal target ^{176}Yb (chemical purity). Product data sheets showing target purity were made available to the TU Delft team.

SHINE anticipates that their gradual ramp-up of producing enriched ^{176}Yb could follow and remain matching with market growth.

6. Low neutron intensity and high target mass

SHINE operates at neutron fluxes that are much lower than (high flux) research reactors. Basic principle in radionuclide production is that the irradiation product is the result of both flux and target mass: SHINE compensates lower flux with higher target mass.

7. Self-shielding in high mass targets

Self-shielding results in a decrease in neutron capture reactions throughout an irradiated target mass, which, for an ^{176}Yb target, results in less ^{177}Yb produced than expected if self-shielding is not taken into account: this means that the yield of ^{177}Lu in thick targets may be less than in thin target foils of similar mass.

The TU Delft team performed MCNP calculations, thereby assuming a 100 % metallic Yb cylindrical target composed of pure ^{176}Yb. Target dimensions were assumed to be 2 cm height, 2 cm diameter, a density of 6.57 g/cm^3 (which makes a target mass of 41.3 g), a 3 barn cross section for neutron capture, and thermal neutron flux of 5.10^{12} cm^{-2} sec^{-1} (using the specifications for the TU Delft-RID BP3 facility). The results indicate that shielding effects occur up to but not beyond 10 % over the full thermal spectrum, over the full cylinder volume, and in the absence of any trend in shielding effects throughout concentric cylindric volume rings towards the centre of the ^{176}Yb cylinder. This outcome was used by the TU Delft team in further calculations as shown in ANNEX 15)

8. Number of production units (accelerator lines), uptime

SHINE can operate up to 16 irradiation channels (duplo channels in 8 lines) per site, with a target capacity that consists of a series of stacked (up to 10) individual targets of typically 100 g each, that can be irradiated simultaneously per channel, and processed up to shipping quality within an irradiation cycle of one week. SHINE envisages ca 70 % uptime in irradiation infra, for the initial period of operation per site. Here, uptime is the fractional time annually that SHINE's infrastructure is actually available for production. The TU Delft team considers this initial uptime as realistic and used these data for the calculations shown in ANNEX 15).

9. Target recovery and product loss during target recovery

At the end of the irradiation the targets are processed to separate Yb (^{176}Yb and ^{177}Yb) from ^{177}Lu. The separation process consists of two different separation steps.

The nature of the first separation process is such that it allows handling large masses. Although SHINE has not yet applied this process to the higher target masses needed to produce very large quantities of ^{177}Lu, we do not foresee any problems in upscaling, i.e. similar separation methods have already been successfully applied by others for 100 gr metal targets (not specifically Yb). 99 % of Yb is already removed in the first separation step, which can then be recycled. The second separation step consists of several cycles and is mainly based on common separation methods, by which also the introduction of undesired impurities is avoided. Since at this point the mass of Yb is already considerably reduced, this second separation method could easily be carried out to produce the desired quality of ^{177}Lu. The loss of ^{177}Lu in the total separation process is 35 %, but this can probably be improved in the future. The recovery of the enriched ^{176}Yb exceeds 90%.
Business-wise, the total pre- and post-irradiation processing time, including the fractional Yb-recovery (loss of Yb in production runs) and later Yb re-use, will affect the production costs, which may in turn influence the cost of ^{177}Lu to be sold to hospitals or companies.

10. Quality of the produced ^{177}Lu

The TU Delft team received the ^{177}Lu product specifications sheet which SHINE also sends to their customers. These specifications show that the quality of ^{177}Lu fulfils the requirements of the European Pharmacopeia (EP: e.g. minimum 99.9 % of the total radioactivity originates from the decay of ^{177}Lu, a minimum of 99 % of the Lu is available as Lu(III), maximum impurities for copper, iron, lead and zinc are less than 1.0, 0.5, 0.5 and 1.0 µg/GBq respectively). Although SHINE produced this ^{177}Lu using research reactors, target preparation and eventual target-product separation were based on SHINE technology. Since preparation and separation are the most essential parts to achieve the desired quality, it is very likely that the same radioisotope quality can be obtained when irradiations are carried out in the SHINE facilities.

11. Total ^{177}Lu production on annual basis

SHINE Medical Technology intends to produce 250 000 patient doses per year. Based on the information SHINE shared with the TU Delft team, and subsequent calculations by the TU Delft team based on this information, this should be achievable using the SHINE facilities, enrichment procedures and separation technology (see ANNEX point 15).

12. GMP options

SHINE will produce ^{177}Lu under GMP conditions. A dedicated GMP facility will be built at both the SHINE-US and SHINE-NL sites (GMP = Good Manufacturing Practise). The licence to produce under GMP conditions has already been obtained from the FDA, and the TU Delft team expects that obtaining a European GMP licence will also

pose no significant problem. The TU Delft team does not have a clear insight in procedural time, but anticipates that the FDA license may facilitate faster EU approval; for both FDA and EMA the produced ^{177}Lu should also be licenced as API (Active Pharmaceutical Ingredient).

13. SHINE processing and distributing of either reactor-based ^{177}Lu, or SHINE-facility produced ^{177}Lu

The SHINE developed enrichment procedure as well as separation process make it possible for SHINE to use not just their facilities for the irradiation of the enriched Yb targets, but also use other low-flux neutron regimes, such as in various lower-flux research reactors. These research reactors would not be able to produce ^{177}Lu using conventional production procedures (see ANNEX 2, route 1). As the current proof-of-principle irradiations have been performed in research reactors, use of these reactors for ^{177}Lu production by SHINE, as alternative to SHINE's in-house production, is considered feasible by the TU Delft team on the condition that sufficient irradiation capacity is made available to SHINE by these research reactors. The TU Delft team does not know which EU Reactors may possibly be contacted already.

14. Time lines

Depending on discussions with the Dutch government, SHINE envisions they will be able to start construction on their accelerator-driven sub-critical reactor in the Netherlands in 2024, as they started initial conversation in early 2021. As they have already built a plant in Janesville, US, which is near completion, and since their plant in Veendam will be constructed following the design of Janesville, they expect construction to be finished in the second half of 2026. This timeline is considered by the Delft team to be somewhat optimistic, but assuming no large unforeseen events 2027 should be feasible.
Depending on market growth (ANNEX 4) it may take years for SHINE to operate at full capacity, but actual ramp-up may be governed by any issues in EU ensurance of delivery

15. Principal basic calculations based on all info

TU Delft performed a set of basic calculations using its in-house software, to set a reference context for data supplied by SHINE and using information obtained by open sources:

Considering 7.4 GBq ^{177}Lu as individual patient dose (NUC 2021, see ANNEX 4), one week irradiation, assuming one ^{177}Lu half-life (ca 6.65 d) as the time needed for product processing after end of irradiation, an assumed overall 65 % clean-up and product ^{177}Lu recovery, then it follows that 22.8 GBq of ^{177}Lu should be produced immediately after irradiation, to account for a single patient dose. Taking into account possible self-shielding effects, this required activity should be increased to 25.1 GBq. However, this increase is considered to be quite low and because the exact target dimensions are not known the 10% (ANNEX 7) is a rough estimate.

With an assumed neutron flux of 5.10^{12} $cm^{-2}s^{-1}$, a 100 g Yb metal target of 99.5 % enriched ^{176}Yb, no time loss between weekly irradiations (with 70% uptime so 36 weeks of production annually), the production rate (ready for shipping) is 4342 patient doses annually per 100 g target (shipping and hospital processing is not accounted for here). Given that 10 targets can be irradiated simultaneously per line, and that 16 facilities with 2 lines each can be operated (US and The Netherlands total), about 1.4 million annual patient doses are calculated.

Please consult:

https://www.globenewswire.com/news-release/2019/10/02/1924021/0/en/Phoenix-and-SHINE-Achieve-New-World-Record-for-Strongest-Nuclear-Fusion-Reaction-in-a-Steady-State-System.html

for the difference between Phoenix-SHINE highest recorded production rate of neutrons and the effective fluxes used in the present modelling, to account for possible radial flux patterns.

Any change in the underlying data affects the calculated annual production, including projected uptime, target mass and separation yields. Achieving 250 000 doses per year is considered feasible.

Stakeholdertafel Medische Isotopen - 7 februari 2022

In september 2021 is de programmadirectie medische isotopen (PMI) van start gegaan bij het ministerie van VWS. Hier wordt gewerkt aan de voorzieningszekerheid van medische isotopen en de toegang van Nederlandse patiënten tot de meest innovatieve diagnoses en behandelingen. Hieronder valt ook de behandeling van het vraagstuk over de vervanging van de verouderde kernreactor in Petten. De stakeholdertafel op 7 februari 2022 bracht 18 vertegenwoordigers van wetenschappelijke verenigingen, patiëntenorganisaties, onderzoeksinstellingen, gezondheidsfondsen, ziekenhuiskoepels en zorgverzekeraars samen met als doel om de ontwikkelingen in de nucleaire geneeskunde tegen het licht te houden in relatie tot de toegankelijkheid, betaalbaarheid en kwaliteit van de zorg. Tijdens de online bijeenkomst is aan de hand van een aantal stellingen verkend hoe de afgevaardigden aankijken tegen de stand van zaken, innovaties en mogelijke alternatieven. Dit verslag geeft op hoofdlijnen een overzicht van de verschillende perspectieven en inzichten.

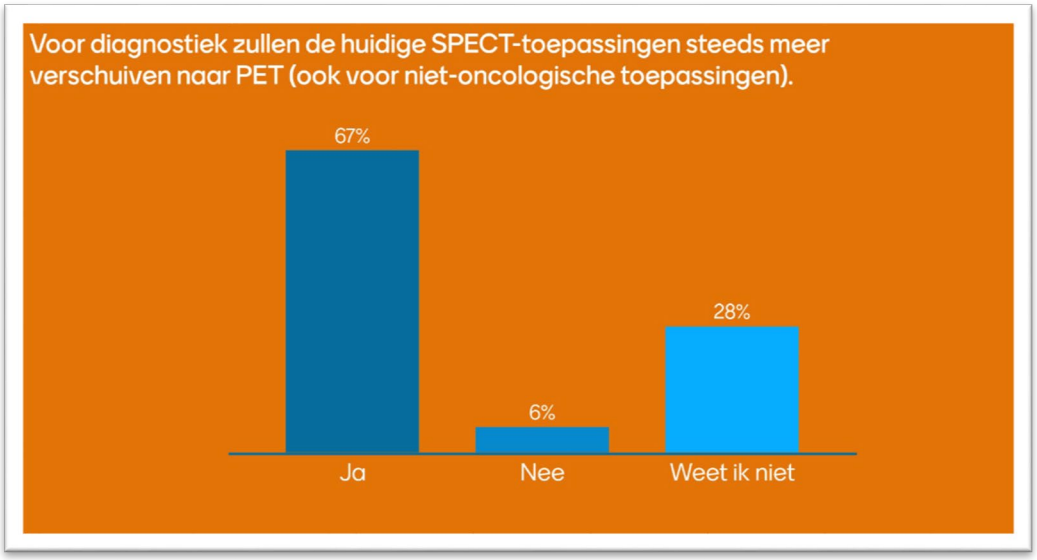
Ontwikkelingen in de nucleaire geneeskunde

Het stellen van diagnoses bij kankerpatiënten wordt steeds persoonlijker. Het gebeurt tegenwoordig steeds meer op basis van biologische eigenschappen van tumorcellen. Met de huidige technieken (MRI/CT) is de informatie die verkregen wordt beperkt. Het is bijvoorbeeld wel te zien dat er een tumor is, maar niet om wat voor type het gaat. Met de inzet van radionucliden kan dat wel. Daarbij wordt een molecuul gekoppeld aan een radioactieve isotoop en als tracer in het lichaam ingezet. Deze manier van diagnosticeren is niet alleen van belang voor de oncologie, maar wordt ook ingezet voor het opsporen van infecties en hart-, nier- en hersenafwijkingen. Radioactieve middelen komen zo steeds meer centraal te staan in de medische zorg.

Voor het produceren van medische isotopen die ingezet worden bij diagnostiek en behandeling is een deeltjesversneller of kernreactor nodig. De HFR Petten voorziet nu in de productie van medische isotopen voor Nederland en een groot deel van de wereld. Deze kernreactor is echter verouderd en aan vervanging toe. Vraag is of er een nieuwe kernreactor moet komen of dat er ook alternatieven zijn of ontwikkeld worden, die tot de meest kansrijke behandelingen voor patiënten leiden én die voldoen aan de toenemende vraag naar de inzet van nucleaire geneeskunde.

Zonder kernreactor valt de productie van het langlevende molybdeen weg, waardoor diagnostiek op die manier niet meer mogelijk is. Vraag is of dat ondervangen kan worden door de huidige SPECT-toepassingen steeds meer te verleggen naar PET-toepassingen. Nederland loopt voorop in deze methode en is internationaal gezien een gidsland voor moleculaire beeldvorming en nucleaire therapie. Aangezien een groot deel van de productie en levering van medische isotopen voor SPECT-toepassingen uit de reactor in Petten komt, zou dat dus grote consequenties kunnen hebben voor met name de buitenlandse markt.

Stelling 1

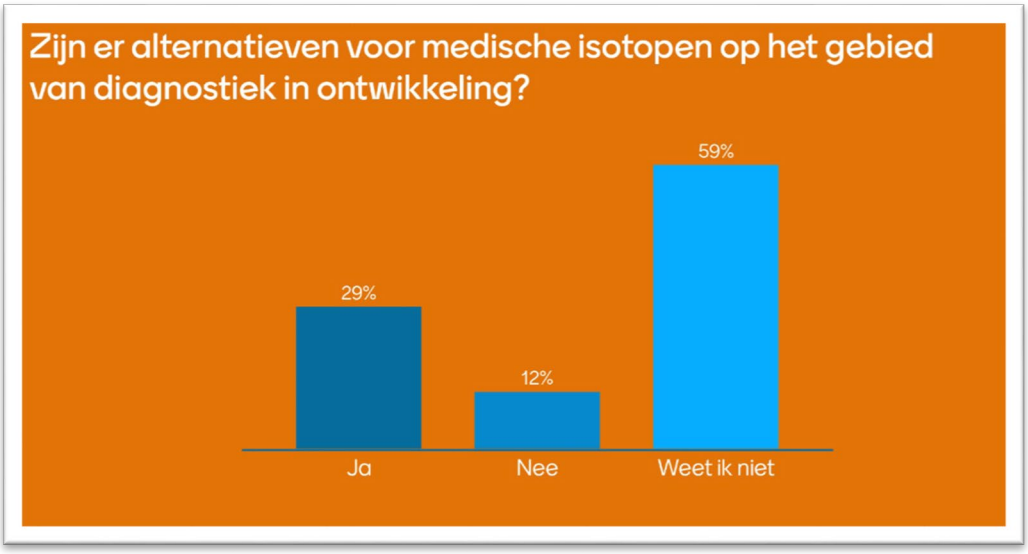


Opgemerkt wordt dat in Nederland, Duitsland, België en Italië weliswaar veel scanners staan voor PET-diagnostiek, maar dat dit zeker niet wereldwijd geldt. In de meeste landen zijn nog steeds SPECT-isotopen het belangrijkst. Een zorgelijk gegeven met het oog op ontwikkelingen op de (middel)lange termijn. Hiervoor zijn namelijk kernreactoren nodig, die voor een groot deel binnen nu en twintig jaar aan vervanging toe zijn. Daarbij komt dat ontwikkelingen in de nucleaire geneeskunde zeer dynamisch zijn; dat kan consequenties hebben voor de vraag naar een bepaald type isotopen.

De vraag of de geneeskunde in de toekomst zonder kernreactoren zou kunnen en volledig gebruik zou gaan maken van cyclotrons en andere innovaties, wordt dan ook weerlegd door de aanwezige nucleair geneeskundigen. Rekening houdend met de ontwikkelingen van de afgelopen dertig jaar geloven zij niet dat er substitutie komt van de inzet van reactortechnologie. Er is veel mogelijk, maar innovaties zoals baby-cyclotrons en SHINE lijken vooralsnog niet het volledige spectrum aan medische isotopen en het gewenste volume te kunnen produceren.

In reactie daarop wordt gesteld dat er voor diagnostiek en behandeling steeds geavanceerdere tracers nodig zijn, waarbij ook PET-toepassingen met water en ammonia in opkomst zijn. Dit zou pleiten om op meer plekken met (baby-)cyclotrons met een multi-tracer faciliteit te gaan werken. Daarbij wordt benadrukt dat het uitbreiden van de cyclotroncapaciteit alleen niet voldoende is; er is tevens een infrastructuur vereist om baby-cyclotrons in ziekenhuizen te leren bedienen en in te zetten. Voor de implementatie daarvan is kennis, geld en tijd nodig.

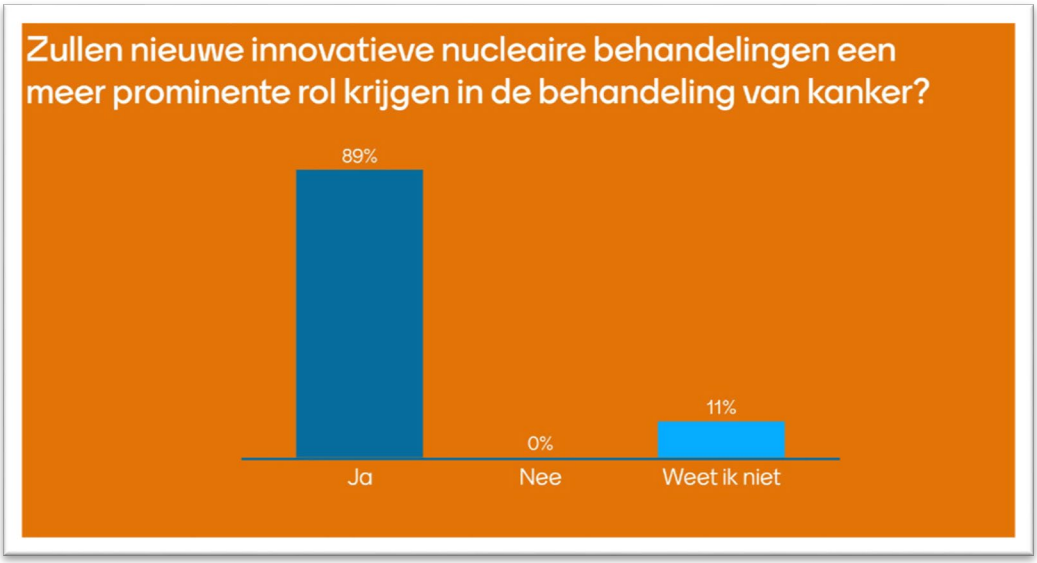
Stelling 2



Dit lijkt een lastige vraag om te beantwoorden. Ter verduidelijking wordt verteld dat er binnen de cardiologie op dit moment vijf verschillende vormen van diagnostiek bestaan – CT, MRI, de fietstest, nucleaire diagnostiek en hartkatherisaties – en dat elk van deze methoden hun voors en tegens hebben. Dit wordt versterkt omdat ieder ziekenhuis zijn eigen voorkeur en systeem heeft en dat het lastig is om daar één lijn voor af te spreken. Het hangt ook af van het ziektebeeld of er alternatieven zijn.

De discussie spitst zich vervolgens toe op de vraag wanneer een alternatief acceptabel is? Dat lijkt een afweging te zijn tussen beschikbaarheid, diagnostische opbrengst en kosten. Men kan een voorkeur hebben voor een bepaald alternatief, maar het is de vraag of die voorkeur ook moreel acceptabel is. In theorie bestaan er verschillende alternatieven voor medische isotopen, maar als daar bijvoorbeeld een wachttijd van drie maanden mee gemoeid is, is dat in de praktijk geen reëel alternatief.

Stelling 3



De overgrote meerderheid beantwoordt bevestigend op deze vraag. Steeds meer onderzoeken verschijnen op het gebied van nucleaire behandelingen. Er wordt verwacht dat het nog slechts een kwestie van tijd is voordat deze behandelingen ook hun weg vinden naar de praktijk. Dat wordt onderschreven door aanwezigen. Er wordt toegelicht dat er steeds meer nieuwe toepassingen komen voor nucleaire behandelingen komen, die bovendien beter aansluiten op een specifiek patiëntenprofiel. Dankzij die verbreding van toepassingen enerzijds en ‘personalized medicine’ anderzijds, komen er meer passende oncologische behandelingen voor zowel diagnostiek als therapie. Nucleaire geneeskunde speelt in toenemende mate een rol bij geneesmiddelenonderzoek in het algemeen. Er wordt verwacht dat de samenwerking met farmaceutische bedrijven voor de juiste indicatie en ‘targeting’ de komende tijd alleen maar zal toenemen.

Waar het vroeger vooral ging om palliatieve behandelingen, bieden nieuwe ontdekkingen en toepassingen van nucleaire geneeskunde juist ook mogelijkheden voor curatieve zorg. Daarbij is het een menselijke neiging om vooral te kijken naar de medische isotopen én technieken die we nu gebruiken. Dat zou een bevooroordeelde selectie van bepaalde radionucliden in de hand kunnen werken, terwijl eigenlijk behoefte is aan een strategie die in de breedte werkt en ook voorsorteert op nog onvoorziene toekomstige ontwikkelingen. Daarbij wordt opgemerkt dat leveringszekerheid in de héle keten gewaarborgd dient te worden. Dat begint al bij de grondstofleverancier, waar op dit moment een monopoliepositie bij één bedrijf dreigt te ontstaan. Bij zo’n schaars goed zou leveringszekerheid hand in hand moeten gaan met regulering, wordt er opgemerkt. De beschikbaarheid van medische isotopen is veel te belangrijk om aan de markt over te laten. Het vraagt om brede, eerlijke, fair geprijsde toegankelijkheid, waar een regulerende partij voor nodig is.

Het belang van voorzieningszekerheid van medische isotopen voor patiënten in Nederland

De leveringszekerheid van medische isotopen die met behulp van een kernreactor geproduceerd worden, is over het algemeen goed. De druk op de voorzieningszekerheid neemt toe als gevolg van uitval van reactoren, onder andere van de HFR in Petten, die geheel zijn toe te schrijven aan veroudering. Omdat uitval en opstartproblemen frequenter voorkomen, weten we inmiddels dat we tekorten en vertragingen kunnen verwachten en hebben we geleerd om beter om te gaan met de persoonlijk-emotionele kant van patiënten wiens behandeling of leven daardoor bedreigd wordt en ook naar alternatieve productiemethoden van medische isotopen te kijken, waaronder cyclotrons.

Wat we zien is dat het gebruik van radioactieve stoffen voor medische toepassingen alleen maar toeneemt. De vraag stijgt, terwijl de productie en leveringszekerheid steeds verder afnemen. Dat vraagt om heldere keuzes om te voorkomen dat de zorg op de lange termijn bedreigd wordt en er als gevolg van een kostenstijging een welvaartstweedeling dreigt te ontstaan. Dat zou pleiten voor de komst van een nieuwe reactor. Alternatieven voor medische isotopen zijn er nog onvoldoende en de effectieve radioactieve stoffen die nodig zijn voor therapie kunnen op dit moment nog alleen via een kernreactor verkregen worden.

Nederland zou een logische plek zijn voor de standplaats van zo'n nieuwe reactor, die meer dan de huidige onderzoeksreactoren vooral een toegepaste productiereactor zou moeten worden. Daarbij wordt aangetekend dat de standplaats niet zo relevant is, mits de beschikbaarheid en kwaliteit van medische isotopen niet in het gedrang komen. Echter, wie betaalt dat? Is dat de verantwoordelijkheid van de overheid? Zijn er private investeerders? Is het wenselijk dat zo'n dure faciliteit, waar een investering van zo'n 2 miljard euro mee gemoeid is, in handen komt van commerciële partijen? De huidige HFR Petten is Europees bezit en heeft ook een Europese en zelfs mondiale afzetmarkt. Dat zou pleiten voor gezamenlijk draagvlak en financiering.

Vraag 1

Gepolst wordt welke zorgen er leven ten aanzien van de voorzieningszekerheid van medische isotopen. Men vreest bijvoorbeeld dat er minder onderzoek mogelijk is, wat consequenties heeft voor toekomstige behandelingen en waardoor Nederland ook haar positie als gidsland zou kunnen verliezen. Vanuit de ziekenhuizen klinkt de zorg dat er een te grote mate van afhankelijkheid gaat ontstaan van één grondstofleverancier. Sommige behandelingen worden bijvoorbeeld zelf geproduceerd op basis van lutetium. Als de prijzen teveel stijgen en ook de kwaliteit onder druk komt te staan, moet niet alleen gezocht worden naar alternatieve bronnen, maar dienen ook de productieprocessen aangepast te worden. Veel wordt verwacht van innovaties als SHINE, maar omdat dit tot op heden nog vooral een claim is zonder bewezen productie, wordt dit vooral gezien als alternatief náást een nieuwe reactor.

Een eventuele afhankelijkheid van landen als Rusland, China en India wordt ook als zorg genoemd. Tijdens de Coronapandemie hebben we bijvoorbeeld gezien dat er plotseling geen grondstoffen meer beschikbaar zijn voor gewone geneesmiddelen. Wanneer dat gebeurt met medische isotopen, ontstaat er een groot probleem. Dat maakt het essentieel om de grondstoffenvoorziening in eigen beheer te houden, vanuit Nederland of Europa.

In dit verband wordt ook het afvalprobleem van radioactieve productie aangestipt. Een kernreactor brengt een zekere mate van vervuiling met zich mee. Niet alleen tijdens de productie, maar ook voor de afbraak van de reactor zelf bij veroudering of vervanging. In het geval een reactor eigendom zou zijn van commerciële partijen, is de vraag wie daar uiteindelijk verantwoordelijk voor is. Er wordt daarbij een parallel getrokken met commerciële zonneparken, waar de overheid verantwoordelijk blijkt te zijn voor het afvalprobleem in het geval van een faillissement. Dat pleit ervoor om niet alleen te kijken naar rendabiliteit en beschikbaarheid, maar vooral na te denken over duurzame procesinrichting, inclusief afvalverwerking.

Iemand merkt op dat de huidige situatie van grondstofleveringen juist de markt verstoort. De overheid zou in de keten een regulerende rol moeten spelen om exorbitante winsten over de hoofden van zieke mensen te voorkomen. Vooral omdat niet alle ziekenhuizen de mogelijkheid hebben om radiofarmaca magistraal te bereiden. De huidige magistrale bereidingen worden tevens off-label vergoed door de zorgverzekeraars. Leveringsproblemen zouden dan de toegang voor patiënten belemmeren. Veel nucleair onderzoek en therapie vinden plaats in ziekenhuizen. In het geval van leveringsproblemen van grondstoffen leidt dat direct tot het uitstellen van behandelingen.

Vanuit de ziekenhuiskoepels wordt belicht dat de meeste ziekenhuizen niet over een eigen cyclotron beschikken. Op het moment dat de productie van medische isotopen met een reactor wegvalt, ontstaat er dan ook een probleem voor alle ziekenhuizen. Dit pleit voor een investering in een nieuwe reactor. Als mogelijk alternatief werd er gesproken over meer cyclotrons verspreid in Nederland. Dit lijkt vooralsnog echter minder reëel gezien de benodigde investeringen, zowel in cyclotrons als in PET camera's

Iemand merkt op dat het goed zou zijn om de radioactieve behandelingen per ziekenhuis in kaart te brengen en het planmatig op te pakken. Het vraagt om meer samenwerking en afstemming tussen ziekenhuizen onderling, en met andere partijen binnen de keten. Dat geldt ook voor het magistraal produceren en distribueren van radiofarmaca. Grootste bottleneck daarbij is de wet- en regelgeving, waardoor het niet toegestaan is om magistrale bereidingen van ziekenhuis A naar B te transporteren. Alle deelnemers zijn het erover eens dat dit aan herziening toe is. Daarbij klinkt nog wel de nuance dat het voor sommige indicaties nodig zal blijven om de beschikbaarheid van bepaalde isotopen te spreiden en specifieke centra in te richten. De ziekenhuisapotheken hebben daarbij niet de capaciteit om voor alle ziekenhuizen te bereiden, dus de rol van de farmaceut die wel capaciteit heeft is essentieel. De magistrale bereidingen van lutetium-PSMA zijn overigens niet stabiel genoeg om te verschepen. Hierover zijn gesprekken nodig met iedereen in de keten, van grondstofleverancier tot farmaceut en van ziekenhuis tot zorgverzekeraar.

Vraag 2

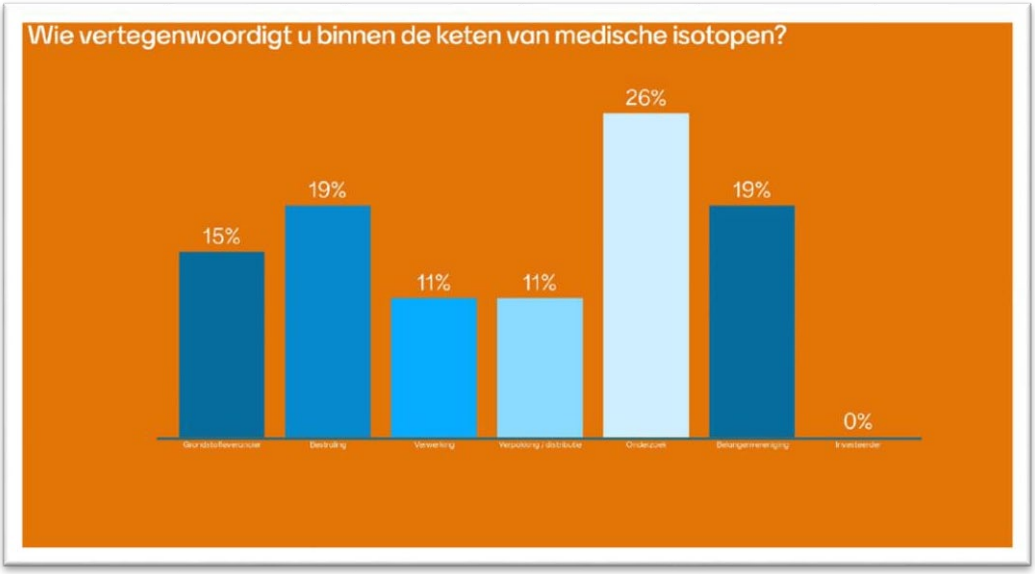
De rol van de overheid begint bij grondstofgarantie licht iemand toe. Het draait echter vooral om het behouden van de leidende rol op het gebied van nucleair geneeskundig onderzoek en behandelingen. Het zou kapitaalvernietiging zijn om dat uit Nederland te laten wegvloeien en een nieuwe reactor niet op Nederlandse bodem te bouwen.

De overheid zou het moeten faciliteren om die koppositie verder uit te bouwen in samenwerking met het bedrijfsleven. Een researchfaciliteit in Nederland zorgt voor een belangrijke kennisimpuls, die tevens bijdraagt aan de werkgelegenheid én die Nederlandse patiënten vroegtijdig toegang geeft tot vernieuwend onderzoek.

Ook het creëren van draagvlak voor Europese financiering van de nieuwe reactor is een rol die bij de Nederlandse overheid past. Daarbij zou ingehaakt kunnen worden op sentimenten uit omliggende landen, waar de bouw van een kernreactor bijvoorbeeld gevoelig ligt en de ogen op Nederland zijn gericht om de nieuwe productie- en onderzoeksreactor te huisvesten.

Stakeholdertafel Medische Isotopen - 8 februari 2022

In september 2021 is de programmadirectie medische isotopen (PMI) van start gegaan bij het ministerie van VWS. Hier wordt gewerkt aan de voorzieningszekerheid van medische isotopen en de toegang van Nederlandse patiënten tot de meest innovatieve diagnoses en behandelingen. Hieronder valt ook de behandeling van het vraagstuk over de vervanging van de verouderde kernreactor in Petten. De stakeholdertafel op 8 februari 2022 bracht 15 vertegenwoordigers van grondstofproducenten, NGO's, farmaceutische bedrijven, brancheorganisaties en wetenschappelijk specialisten samen met als doel om de publieke belangen van voorzieningszekerheid van medische isotopen tegen het licht te houden in relatie tot de rol van de markt en overheid. Tijdens de online bijeenkomst is aan de hand van een aantal stellingen verkend hoe de afgevaardigden aankijken tegen een aantal onlangs verschenen Europese studies en de implicaties daarvan voor de nucleaire kennisinfrastructuur en de productieketen van medische isotopen. Dit verslag geeft op hoofdlijnen een overzicht van de verschillende perspectieven en inzichten.



Europese studies tonen aan dat de leveringsketen voor medische isotopen fragiel is

In september 2021 verscheen een studie van de Technopolis Group naar vraag, aanbod en productie van medische isotopen in Europa en in december 2021 volgde een rapport van NucAdvisor in opdracht van de EU. Uit beide studies blijkt dat de leveringsketen voor medische isotopen in Europa fragiel is. Met name het deel van de keten waarin bestraling plaatsvindt. Een actueel thema, temeer omdat ten tijde van de stakeholdertafel de reactor in Petten onverwacht stilligt en er tekorten in de levering van medische isotopen dreigen te ontstaan. De meeste van de huidige bestralingsfaciliteiten in Europa zijn bovendien oud en zullen binnen twintig jaar sluiten. Daardoor is in de toekomst de levering van medische isotopen niet verzekerd indien er geen vervangende bestralingscapaciteit beschikbaar komt.

Zulke bestralingsfaciliteiten zijn niet alleen reactoren. Ook cyclotrons, versnellers en andere reactor-gebaseerde concepten kunnen medische isotopen produceren. Elk van deze technologieën kan echter een andere set aan medische isotopen produceren met daartussen wat overlap. De studies laten zien dat deze technologieën complementair zijn en er juist verschillende typen bestralingsfaciliteiten nodig zijn om in de groeiende vraag naar diverse medische isotopen te kunnen voorzien. Op basis van verschillende scenario's, concludeert NucAdvisor

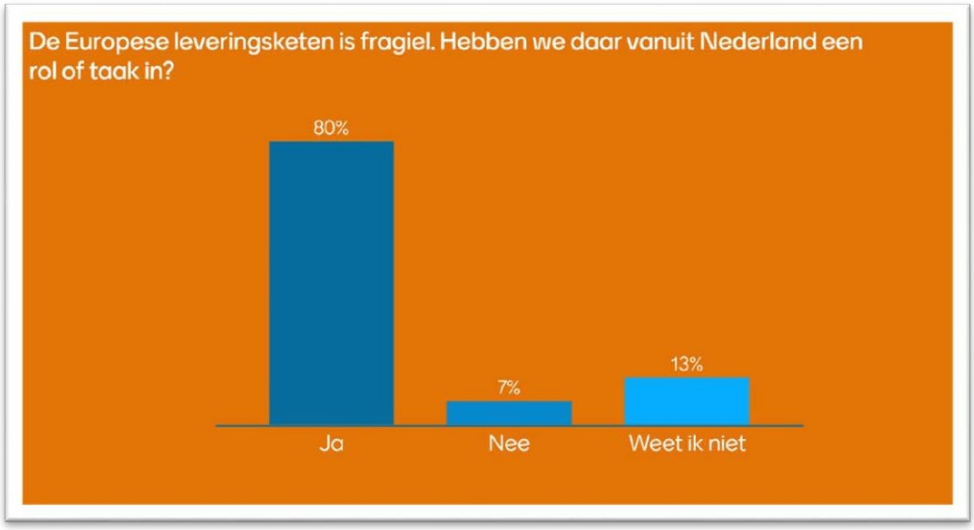
dat er voor Europese leveringszekerheid ten minste één nieuwe reactor nodig is. Dat is met name belangrijk om de leveringszekerheid van therapeutische radionucliden in de EU te kunnen garanderen.

De Europese rapporten laten ook zien dat er diverse initiatieven in Europa zijn om alternatieve bestralingsfaciliteiten te realiseren, maar dat er veel onzekerheid bestaat over de realisatie en scope daarvan. Qua realisatie is het Pallas-project in Nederland het verst gevorderd, met een technologie waar al veel ervaring mee is en waarmee een breed palet aan isotopen geproduceerd kan worden. Dit is een goede kandidaat voor die ene extra reactor die nodig is voor toekomstige leveringszekerheid, maar vraagt wel om flinke investeringen

Nederland heeft bovendien op het gebied van medische isotopen een unieke positie. De hele leveringsketen is in Nederland aanwezig, zowel voor reactoren als cyclotrons, en er zijn initiatieven voor nieuwe faciliteiten. Daardoor is er in Nederland veel kennis op dit gebied beschikbaar en is Nederland een belangrijke exporteur van medische isotopen.

Uit een eerdere Technopolis studie (2016) naar de nucleaire kennisinfrastructuur in Nederland blijkt echter dat ook die kennisbasis fragiel is. Na sluiting van de reactor in Petten, zijn nieuwe initiatieven, zoals Pallas en SHINE, belangrijk om de huidige kennis, positie en infrastructuur voor medische isotopen te behouden. Het is daarom goed dat er nu gekeken wordt naar toekomstige investeringen in de infrastructuur en de bijdrage die Nederland daarmee kan leveren aan Europese voorzieningszekerheid.

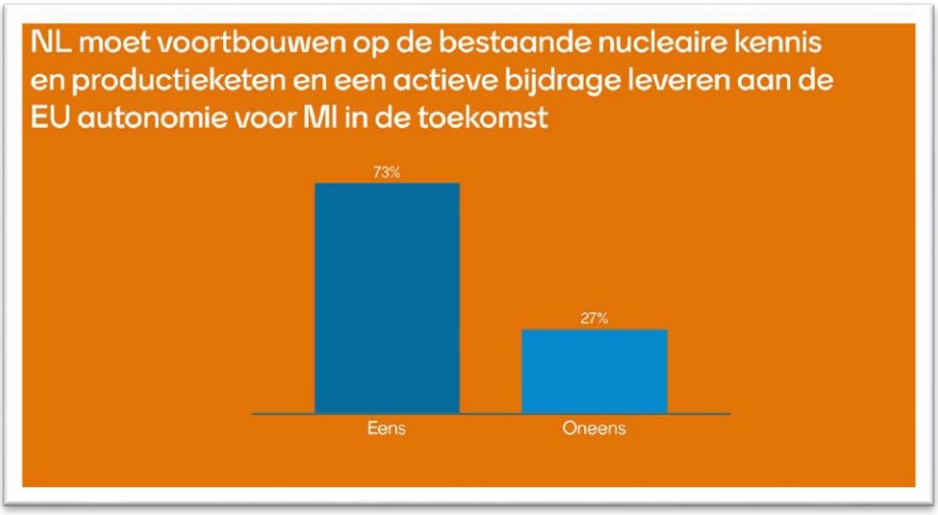
Stelling 1



Een van de voorstanders ziet voor Nederland zeker een rol weggelegd, maar geeft aan dat dit niet per se de hoofdrol zou hoeven zijn. Het belangrijkste is dat de toegang tot een breed spectrum aan medische isotopen voor patiënten gewaarborgd blijft. De productiefaciliteit hoeft niet vanzelfsprekend in Nederland te staan. Er is een internationale markt voor medische isotopen, waarvoor we met elkaar de verantwoordelijkheid zouden moeten dragen.

De twijfelaars bij deze stelling geven onder meer aan dat ze de vanzelfsprekendheid van de voortrekkersrol die Nederland zou moeten vervullen niet zien. Omdat de HFR nu in Nederland staat, wil dat niet per se zeggen dat dit ook een vanzelfsprekende keuze is voor een nieuwe reactor. Vanuit de NGO's wordt daarbij de vraag opgeworpen of Nederland de komst van een nieuwe reactor moet ondersteunen in het geval SHINE een waardevol alternatief blijkt die de meest relevante medische isotopen kan produceren.

Stelling 2



Een van de ketenpartners op het gebied van medische isotopen productie geeft aan dat dit vooral een politieke discussie is. Het waarborgen van de leveringszekerheid is belangrijk, want er is hier sprake van een cruciaal product. Het voortborduren op bestaande nucleaire kennis is dan ook niet meer dan een logische keuze voor Nederland, waarbij dat wél binnen een Europese context bekeken dient te worden. Op het gebied van medische isotopen heeft Nederland binnen Europa een goede uitgangspositie. Het onderzoek (in alle disciplines) naar de productie van isotopen tot en met de klinische toepassing ervan is sterk in ons land. Dat elders weer opbouwen, zou kennis- en kapitaalvernietiging zijn. Voor de productie van een deel van de medische isotopen zal een reactor noodzakelijk blijven. Op Europees niveau is echter meer nodig dan één reactor, zodat ook de komst van andere, innovatieve technologieën wenselijk is.

In aansluiting daarop benadrukt iemand dat Europese autonomie niet ten koste mag gaan van mondiale partners en mogelijkheden. Er zal altijd een neutronenbron nodig zijn voor de productie van medische isotopen. De vraag zou zich echter niet toe moeten spitsen of we een faciliteit als Pallas nodig hebben, maar meer hoe de combinatie van Pallas en SHINE succesvol kan zijn. In het verlengde daarvan zou nagedacht moeten worden hoe publiek en privaat kunnen samenwerken zonder dat de markt verstoord raakt. Er is een taak voor Nederland én Europa weggelegd om de wereld te voorzien van medische isotopen. Het mooie daarbij is dat er inmiddels meerdere technieken bestaan die complementair aan elkaar zijn.

Een ander geeft aan dat streven naar Europese autonomie wenselijk is. De reden dat men in de VS bijvoorbeeld veel moeite doet om medische isotopen te produceren, ligt in het luchtruim. Bij rampen kunnen medische isotopen niet getransporteerd worden en ontstaat een tekort. Bij wegtransport is de leveringszekerheid eerder gewaarborgd, maar beschikking houden over eigen voorzieningen blijft essentieel. Daarop aansluitend zegt een vertegenwoordiger van een farmaceutische koepel dat het niet wenselijk is om een niet-strategisch product als geneesmiddelen strategisch in te zetten, waardoor landen schaarste creëren door hun grenzen te sluiten.

Strategische autonomie van Europa is dan ook heel belangrijk en vraagt zeker om een weloverwogen keuze van samenwerkingspartners. Uit oogpunt van efficiency en kennisborging zou dat eerder pleiten voor het verhogen van de capaciteit van de huidige productiefaciliteiten van medische isotopen in plaats van het toevoegen van nieuwe producenten aan de keten.

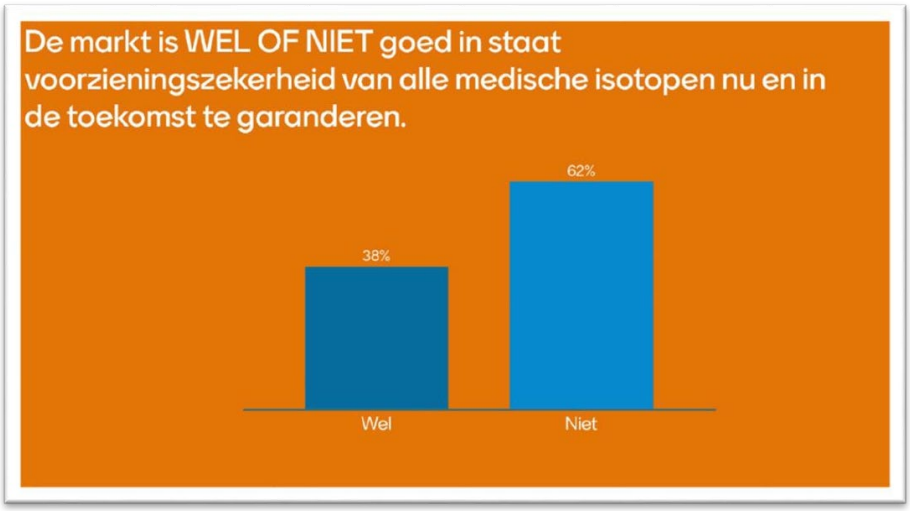
Het waarborgen van de leveringszekerheid van medische isotopen zou een combinatie moeten zijn van samenwerking, complementaire producenten en technieken én het opvoeren van de productiecapaciteit van de huidige faciliteiten teneinde een overcapaciteit te creëren als back-up. Pallas is daarbij het meest vergevorderde

initiatief. Dat kan echter hand in hand gaan met de ingebruikname van SHINE Veendam. Een ander kaart aan dat ook op het gebied van cyclotron geproduceerde medische isotopen voor diagnostiek de ontwikkelingen niet stilstaan. Zo kunnen er bijvoorbeeld nieuwe tracers voor cyclotron-geproduceerde diagnostische isotopen ontwikkeld worden, waardoor minder capaciteit benodigd is van een reactor. Bijkomend voordeel van een sterke nucleaire kennisinfrastructuur, waarin meerdere technieken naast elkaar bestaan, is dat dit ook gunstig is voor andere gebieden, waaronder de economie, werkgelegenheid en energievoorziening.

Ten slotte signaleert een deelnemer dat er steeds meer vraag komt naar stabiele isotopen, bestaande maar ook nieuwe producten, vanuit Europa en de VS. Op dit moment is er een beperkte supply chain, waardoor klanten zich in toenemende mate zorgen maken over de leveringszekerheid, temeer omdat stabiele isotopen die Urenco niet kan leveren uit landen als Rusland komt. Een nieuwe reactor kan ook uitvallen en het verkleinen van een kans is iets anders dan het robuust maken van het leveringssysteem. Het vraagt dus vooral om een keten die voldoende betrouwbaar en veerkrachtig is.

Het publieke belang van voorzieningszekerheid en de rol van de markt en overheid

Stelling 1



De discussie spitst zich toe op de vraag of kernreactortechnologie op de huidige schaal nog nodig is nu er ook alternatieven als SHINE op de markt komen. Daar wordt tegenin gebracht dat er een groeiende vraag is naar medische isotopen in het algemeen en voor therapeutische doeleinden in het bijzonder. Daarvoor is alleen reactortechnologie toereikend, ook omdat daarmee een hogere productiecapaciteit bereikt kan worden. Een alternatief als SHINE of MYRRHA uit België zou daarop een goede aanvulling kunnen zijn, vanwege de innovatieve kracht die ook nodig is om de toekomstige ontwikkelingen en vraag het hoofd te kunnen bieden. Echter bevindt deze technologie zich nog in het ontwikkelstadium. Toegelicht wordt dat SHINE niet alle medische isotopen zal kunnen produceren, zoals bijvoorbeeld iridium of samarium waar een sterkere neutronenbron voor nodig is. Van de 24 belangrijkste isotopen die op dit moment gebruikt worden in de geneeskunde volgens de Europese Commissie, kan de helft geproduceerd worden met behulp van cyclotrons en de andere helft met behulp van een kernreactor en SHINE technologie.

Gezondheidszorg is een publieke taak, haakt iemand anders daarop in. Het gaat niet om óf/óf, maar én/én. Er is geen partij die op basis van neutronentechnologie medische isotopen wil produceren die zonder overheidsinzet tot stand is gekomen. Het is geen perfect werkende markt, dus belangrijk is dat de overheid voor alle partijen een gelijk speelveld creëert. Reactortechnologie is bewezen technologie terwijl innovatieve neutronenbrontechnologie zich nog moeten bewijzen. Nucleaire geneeskunde is een groeimarkt en radionucliden worden nog steeds maar in een klein deel van de wereld toegepast. Dat vraagt om voldoende redundantie in de keten en het oplossen van de situatie waarin we ons bevinden. De tekorten aanvullen, beslissingen nemen, innovaties de ruimte geven en aandacht besteden aan structureel planmatig onderhoud van de huidige productiefaciliteiten. Daarbij dient ook oog te zijn voor de milieuaspecten en radioactief afval. Dat zou ervoor kunnen pleiten om het aantal reactoren te minimaliseren en toch leveringszekerheid te kunnen garanderen. Een van de NGO's merkt op in dit stadium breder te willen kijken naar oplossingen en niet volledig op Pallas en SHINE te focussen.

Overheidsbemoeienis is noodzakelijk. De VS en Europa laten zien dat het publieke belang dermate groot is dat dit gerechtvaardigd is. Het ontwikkelen en onderhouden van faciliteiten die medische isotopen produceren brengt risico's met zich mee die te omvangrijk zijn voor private partijen. Het vraagstuk zou dan ook moeten gaan over leveringszekerheid en niet of het Pallas-project al dan niet een goed idee is. Een reactor is een noodzakelijk element om de benodigde capaciteit en veerkracht te organiseren. Daarnaast is er ruimte en noodzaak voor andere initiatieven, die via publieke-private samenwerking tot stand kunnen komen. Ook de prijsstelling van

grondstof en eindproduct dient daarbij meegewogen te worden. Er gelden strikte regels voor staatssteun in de EU ten aanzien van subsidies en leningen. Aandachtspunt daarbij is dat de markt niet verstoord wordt en dat de prikkel tot innovaties blijft bestaan

Voorzieningszekerheid draait in de eerste plaats om noodzaak en dan pas om geld, betoogt iemand. Daarbij dient gekeken te worden naar welke technologieën nodig zijn, hoe de productiecapaciteit opgevoerd kan worden en welke alternatieven er zijn. Daarbij is vooral het lange termijn perspectief relevant. Er is bijvoorbeeld een verschuiving gaande van SPECT naar PET, waarbij fluor-gebaseerde tracers de huidige inzet van technetium vervangen. Dat creëert ruimte voor een bredere inzet van cyclotrons. Uitgangspunt zou moeten zijn dat we álle patiënten willen helpen. Nemen we vanuit Nederland de verantwoordelijkheid om dat te organiseren met een breed spectrum aan mogelijkheden (Pallas, cyclotrons, SHINE, andere innovaties) en wat zijn daarbij de spelregels?

Stelling 2

Besluitvaardigheid staat voorop, verwoordt een ketenpartner. Het zou kunnen zijn dat nieuwe technologieën niet werken, maar dat mag geen reden zijn om beslissingen op de lange baan te schuiven. Zo voorkomen we dat we straks met lege handen staan. Dat voert het gesprek ook weer richting ‘true pricing’, want tegen welke prijs zijn we bereid medische isotopen te maken? Noodzaak is daarbij een allesbepalende factor, maar ook de financiële en maatschappelijke kosten, waaronder het afvalprobleem.

Stelling 3

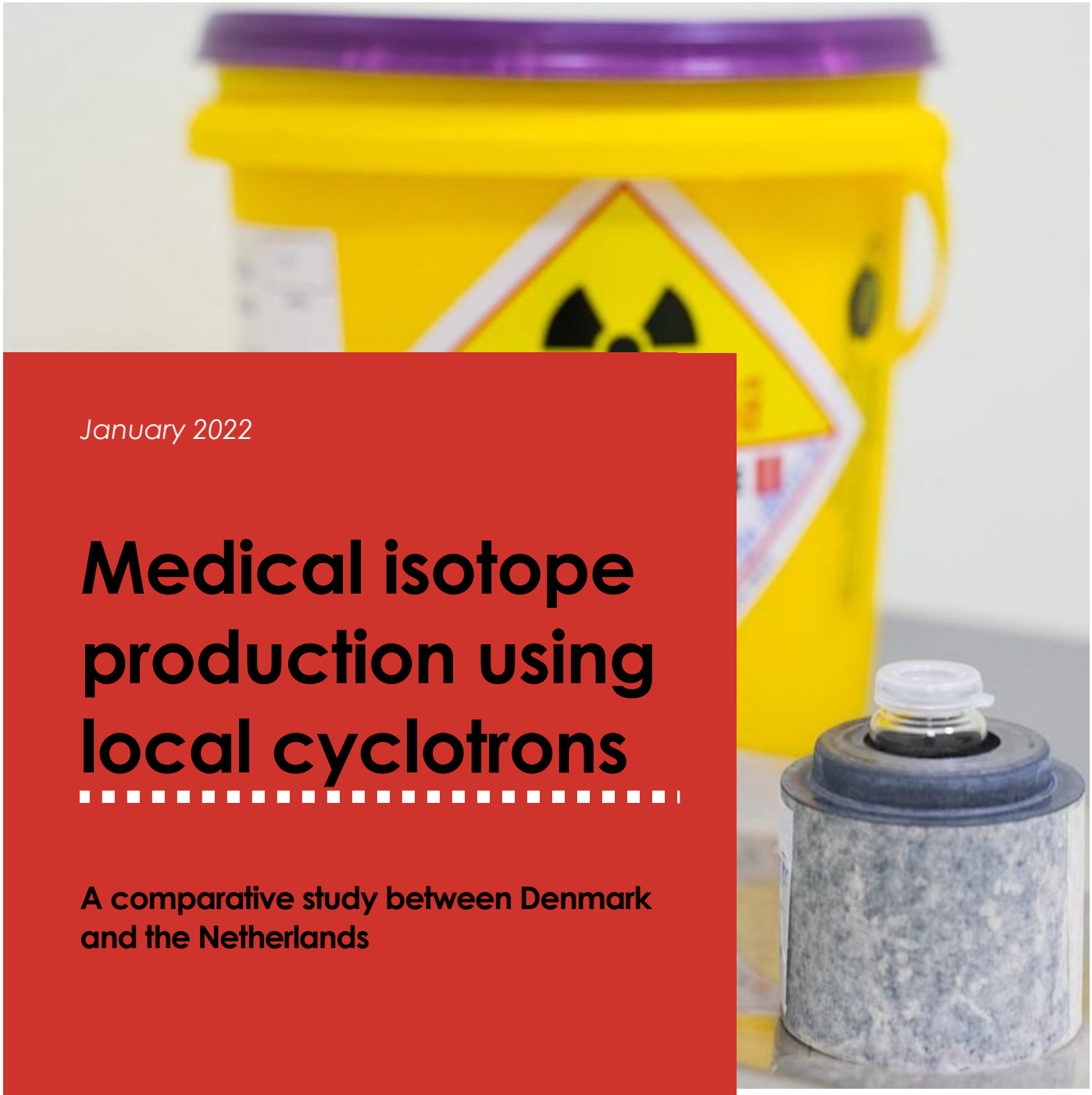
De prijs voor bestralingsservices is de afgelopen jaren met een factor 3 toegenomen, stelt iemand. De reactor staat er echter niet alleen voor medische toepassingen, zodat ontmantelingskosten vanwege andere toepassingen al verdisconteerd hadden moeten zijn. De prijsstijgingen zijn lastig door te berekenen in de medicijnprijzen. Uiteindelijk is de patiënt en de burger hier de dupe van. Hier ziet men ook een rol weggelegd voor de verzekeraars.

Stelling 4

Transparantie is de eerste stap en voorwaarde voor ‘true pricing’ en ‘full cost recovery’. Ook innovatie kan daar een rol in spelen. Door de focus niet alleen te leggen op het ontwikkelen van nieuwe producten en technologieën, maar ook op de productieprocessen. Een vertegenwoordiger van een NGO geeft aan dat het niet gaat om

‘maatschappelijke kosten’, maar dat de discussie zou moeten gaan over hoe je optimaal de vraag afdekt. Afval is bijvoorbeeld niet alleen een kostenprobleem. Vanuit een bredere invalshoek kunnen we de vraag beantwoorden hoe we de gezondheidszorg betaalbaar houden en waarde creëren voor patiënt en maatschappij. Eén ding staat daarbij voor iedereen voorop: het belang van een geïntegreerde wereldwijde keten, die met elkaar verantwoording draagt.

technopolis group



January 2022

Medical isotope production using local cyclotrons

A comparative study between Denmark and the Netherlands

January 2022

Medical isotope production using local cyclotrons

A comparative study between Denmark and the Netherlands

Chiel Scholten, Liana Petrosova and Geert van de Veen

Table of Contents

Managementsamenvatting 1

Management summary 4

1 Introduction 6

1.1 Relevance of the Denmark case to the Netherlands 6

1.2 Background: use of radioisotopes in medicine 7

1.3 Background: producing medical isotopes with cyclotrons 8

2 Denmark: medical isotopes from cyclotrons and foreign supply 13

2.1 Current production capacity within Denmark 13

2.1.1 Medical isotopes produced in Denmark 15

2.1.2 Transport of medical isotopes from cyclotron to hospital 16

2.2 Foreign dependency and security of supply 17

2.3 Use of medical isotopes in nuclear medicine 17

2.3.1 Innovation and the use of novel medical isotopes 19

2.4 Policy: strategy and responses 20

2.4.1 Policy background 20

2.4.2 Practical implementation of cyclotron network 21

3 Netherlands: implications of a Denmark scenario 22

3.1 Current production capacity within the Netherlands 22

3.2 Needed investments in cyclotron capacity in the Denmark scenario 25

3.3 Implications for nuclear medicine and security of supply 27

3.3.1 Overview of pros and cons 29

4 Conclusions and Recommendations 30

4.1 Main conclusions 30

4.2 Specific conclusions 30

4.2.1 Specific conclusions related to the situation in Denmark 30

4.2.2 Specific conclusions related to the Netherlands 31

4.3 Key recommendations 31

Appendix A Map of the Dutch nuclear knowledge infrastructure 33

Appendix B Overview of stakeholders and experts interviewed 34

Appendix C Research questions: relation to methods and report sections 35

Tables

Table 1 The most used radioisotopes for imaging 8
Table 2 Comparison of radionuclide production techniques (reactors vs cyclotrons) 11
Table 3 Current cyclotrons for medical isotope or radiation production in Denmark 13
Table 4 Non-exhaustive overview of isotopes produced in Danish cyclotrons 15
Table 5 Current cyclotrons for medical isotope or radiation production in the Netherlands 22
Table 6 Estimated costs for cyclotrons and full production environment 26
Table 7 Rough estimates of investment costs for additional cyclotrons in the Netherlands 27
Table 8 Pros and cons of application of Danish cyclotron network scenario in the Netherlands 29

Figures

Figure 1 Distribution of cyclotrons per million inhabitants in Europe 6
Figure 2 Structure of the EU cyclotron network in Europe 7
Figure 3 *Working principals of a (classical) cyclotron* 9
Figure 4 *Overview of reactor isotopes and cyclotron isotopes* 10
Figure 5 Map with cyclotrons in Denmark 14
Figure 6 Evolution of the number and density of medical cyclotrons in Denmark 15
Figure 7 Number of SPECT and PET equipment in Denmark and the Netherlands 18
Figure 8 Number of SPECT and PET equipment per million population in Denmark and the Netherlands 19
Figure 9 Map with cyclotrons in the Netherlands 24
Figure 10 Evolution of the number and density of medical cyclotrons in the Netherlands 25
Figure 11 Map of the Dutch nuclear knowledge infrastructure 33

Managementsamenvatting

In opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft Technopolis Group een vergelijkend onderzoek uitgevoerd naar de productie van medische isotopen met cyclotrons in Denemarken en Nederland. De situatie in Denemarken is onderzocht, omdat Denemarken de hoogste dichtheid van cyclotrons (aantal cyclotrons per miljoen inwoners) heeft in Europa, driemaal hoger dan in Nederland. Daarnaast heeft Denemarken geen andersoortige bestralingsfaciliteiten voor de productie van medische isotopen dan cyclotrons. Op basis van deze vergelijking heeft Technopolis onderzocht in hoeverre een situatie zoals in Denemarken een interessant scenario voor Nederland kan zijn zodra de Hoge Flux Reactor (HFR) in Petten sluit, en welke implicaties en investeringen dat met zich mee zou brengen.

Uit het onderzoek blijkt dat het aantal medische cyclotrons dat in Denemarken is geïnstalleerd, gelijk is aan het aantal cyclotrons in Nederland. Deze cyclotrons zijn vooral geplaats in ziekenhuizen. De hogere dichtheid van cyclotrons volgt uit het feit dat Denemarken een lagere bevolkingsomvang heeft dan Nederland. Dat er relatief meer cyclotrons per hoofd van de bevolking zijn, komt enerzijds door een regionaal gezondheidssysteem en anderzijds doordat landen met vergelijkbare landoppervlakte evenveel cyclotrons nodig hebben om kortlevende, tijdskritische medische isotopen efficiënt te transporteren naar ziekenhuizen verspreid over het land.

De hoge dichtheid van cyclotrons in Denemarken is niet ingegeven vanuit de ambitie om zelfvoorzienend te zijn in de productie van medische isotopen, maar vanuit ambities op het gebied van verbeterde opsporing van kanker. Denemarken heeft voor verbeterde opsporing van kanker ingezet op een grotere beschikbaarheid van PET-scanners. Dat heeft geleid tot een toename van het aantal PET-scanners en cyclotrons in het afgelopen decennium – een trend die overigens ook in Nederland zichtbaar is vanwege de superieure beeldkwaliteit van PET in de meeste diagnostische onderzoeken. Cyclotrons kunnen echter maar een beperkt palet van medische isotopen produceren, voornamelijk voor diagnostische doeleinden. Hierdoor is volledig zelfvoorzienend zijn in medische isotopen in Denemarken niet mogelijk, zeker niet voor therapeutische doeleinden.

Voor medische isotopen die niet in cyclotrons geproduceerd kunnen worden, is Denemarken volledig afhankelijk van buitenlandse levering (bijvoorbeeld vanuit Nederland). De levering van deze reactor-geproduceerde medische isotopen voor diagnostiek en therapie is doorgaans betrouwbaar. Men heeft daarom ook nooit gestreefd naar substitutie, hoewel er tijdens de Molybdeen/Technetium Crises, in de eerste decennia van deze eeuw, SPECT-diagnostiek (met reactorisotopen) deels vervangen is door PET-diagnostiek.

Denemarken heeft geen nationale mitigatiestrategie voor tekorten aan medische isotopen. Eventuele tekorten worden ad-hoc opgelost tussen ziekenhuizen en gezondheidsregio's. Er is nooit serieus overwogen om technetium-99m (^{99m}Tc), de meeste gebruikte reactor-geproduceerde SPECT-isotoop[1], met cyclotrons te produceren – voornamelijk vanuit praktische, regulatoire en economische redenen. Vanwege de afhankelijkheid van het buitenland voor diverse medische isotopen en de onzekere toekomstplannen van nieuwe nucleaire onderzoeksreactoren in Europa, uitten geïnterviewde experts uit Denemarken zorgen over de toekomstige leveringszekerheid van medische isotopen.

[1] In nucleaire onderzoeksreactoren wordt molybdeen-99 (^{99}Mo) geproduceerd, wat vervalt tot ^{99m}Tc. ^{99}Mo heeft een langere halfwaardetijd (66 uur) en kan daardoor internationaal gedistribueerd worden als generator waaruit ziekenhuizen het vervalproduct ^{99m}Tc kunnen elueren ('aftappen').

Voor diagnostiek in de klinische praktijk in Nederland zal door vervanging van SPECT door PET meer gebruik gemaakt (kunnen) worden van medische isotopen die met cyclotrons geproduceerd worden. Voor de groeiende mogelijkheden van medische isotopen voor therapeutische doeleinden is het doorgaans echter niet mogelijk om meer gebruik te maken van cyclotron-geproduceerde medische isotopen.

Een situatie zoals in Denemarken, waarbij Nederland alleen een netwerk van cyclotrons heeft voor het produceren van medische isotopen (voor PET), zou Nederland meer afhankelijk maken van buitenlandse producenten van medische isotopen (voor andere doeleinden dan PET). De onzekerheid rondom vervangende bestralingscapaciteit voor de HFR in Europa, maakt het bovendien aannemelijk dat de leveringszekerheid van diverse medische isotopen niet gegarandeerd is. Het huidige cyclotronnetwerk in Nederland volstaat voor de levering van PET-isotopen in Nederland – een hogere dichtheid van cyclotrons is niet nodig.

Overheidsinvesteringen in cyclotrons liggen alleen voor de hand indien er niet geïnvesteerd wordt in een vervanger van de HFR (d.w.z. Pallas) en er een politieke keuze wordt gemaakt om enkele andere medische isotopen met cyclotrons te produceren (voornamelijk technetium-99m zoals in Canada) om zo minder afhankelijk te zijn van buitenlandse levering. Daarvoor is nog flink wat innovatie nodig. Daarnaast vereist het investeringen in enkele grotere cyclotrons in Nederland, investeringen die kunnen oplopen tot €120m. Die investeringen zullen niet door de markt worden opgepakt, omdat het produceren van dergelijke isotopen – in de huidige markt – economisch niet interessant is.

De belangrijkste conclusies die volgen uit deze studie zijn:

- **De cyclotronnetwerken in Denemarken en Nederland zijn verschillend, maar vergelijkbaar in omvang en beide toereikend voor de binnenlandse vraag naar PET-isotopen**. Zonder de ambitie om een breder palet aan medische isotopen te produceren met cyclotrons (d.w.z. innovatie) is er geen noodzaak tot investeringen in additionele cyclotrons in Nederland.
- **Een situatie zoals in Denemarken, waarbij medische isotopen alleen met cyclotrons worden geproduceerd, is geen volwaardig alternatief voor de productie van medische isotopen met een nieuwe onderzoeksreactor.** Cyclotrons zijn primair geschikt voor de productie van PET-isotopen en kunnen diverse, vanuit medisch perspectief belangrijke, (m.n. therapeutische) isotopen niet produceren. Daarvoor blijft een nucleaire reactor noodzakelijk.
- **Productie van medische isotopen met alleen cyclotrons (d.w.z. geen Nederlandse onderzoeksreactor), maakt Nederland meer afhankelijk van de buitenlandse levering van diverse medische isotopen.** Gezien de noodzaak voor nieuwe reactorcapaciteit in Europa om de levering van medische isotopen veilig te stellen, is het aannemelijk dat dit ook voor Nederland zal leiden tot verminderde leveringszekerheid van diverse medische isotopen na het volgende decennium.

Technopolis komt op basis hiervan tot de volgende drie aanbevelingen voor het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport:

- **Investeer alleen in cyclotron-infrastructuur indien het doel is om innovatie naar alternatieve productieroutes voor medische isotopen te stimuleren.** Dit zal waarschijnlijk niet door de markt worden opgepakt.
- **Behoud een internationaal perspectief bij het nemen van besluiten voor investeringen in bestralingsfaciliteiten voor medische isotopen.** Terugvallen op alleen een cyclotronnetwerk in Nederland vereist dat andere initiatieven voor de productie van medische isotopen in Europa het gat dat de HFR achterlaat vullen. Dat is uiterst onzeker en vormt een risico voor de leveringszekerheid van medische isotopen in Europa en Nederland.

- **Focus op het verbeteren van de toegang tot PET-diagnostiek in Nederland**. Niet alleen vanwege betere diagnostiek voor de patiënt, maar ook om de afhankelijkheid van buitenlandse levering van medische isotopen voor diagnostiek te beperken indien nodig.

Management summary

Commissioned by the Ministry of Health, Welfare and Sport, Technopolis Group conducted a comparative study into the production of medical isotopes with cyclotrons in Denmark and the Netherlands. The situation in Denmark was studied because Denmark has the highest density of cyclotrons (number of cyclotrons per million population) in Europe, three times higher than in the Netherlands. In addition, Denmark has no other types of irradiation facilities to produce medical isotopes than cyclotrons. Based on this comparison, Technopolis investigated to what extent a situation like the one in Denmark could be an interesting scenario for the Netherlands once the High Flux Reactor (HFR) in Petten closes, and what implications and investments that would entail.

The study shows that the number of medical cyclotrons installed in Denmark is equal to the number of cyclotrons in the Netherlands. These cyclotrons are mainly placed in hospitals. The higher density of cyclotrons follows from the fact that Denmark has a lower population size than the Netherlands. The fact that there are relatively more cyclotrons per capita is partly due to a regional healthcare system and partly because countries with a similar land area need the same number of cyclotrons to efficiently transport short-lived, time-critical medical isotopes to hospitals spread across the country.

The high density of cyclotrons in Denmark is not motivated by the ambition to be self-sufficient in the production of medical isotopes, but by ambitions in the field of improved cancer detection. Denmark has focused on increasing the availability of PET scanners for improved cancer detection. This has led to an increase in the number of PET scanners and cyclotrons in the past decade - a trend that is also visible in the Netherlands, due to the superior image quality of PET in most diagnostic examinations. However, cyclotrons can only produce a limited range of medical isotopes, esp. for diagnostic purposes. This means that complete self-sufficiency in medical isotopes is not possible in Denmark, certainly not for therapeutic purposes.

For medical isotopes that cannot be produced in cyclotrons, Denmark is fully dependent on foreign supply (e.g. from the Netherlands). The supply of these reactor-produced medical isotopes for diagnostics and therapy is usually reliable. Therefore, substitution has never been the ambition, although during the Molybdenum/Technetium Crises, in the first decades of this century, SPECT diagnostics (with reactor isotopes) was partly replaced by PET diagnostics.

Denmark has no national mitigation strategy for medical isotope shortages. Any shortages are solved ad hoc between hospitals and health regions. Cyclotron production of technetium-99m (^{99m}Tc), the most widely used reactor-produced SPECT isotope[2], has never been seriously considered – mainly for practical, regulatory, and economic reasons. Because of the dependence on foreign sources for various medical isotopes and the uncertain future plans for new nuclear research reactors in Europe, interviewed Danish experts expressed concerns about the future security of supply of medical isotopes.

For diagnostics in clinical practice in the Netherlands, the replacement of SPECT by PET will mean more use of medical isotopes produced with cyclotrons. However, for the growing

[2] In nuclear research reactors, molybdenum-99 (^{99}Mo) is produced, which decays to ^{99m}Tc. ^{99}Mo has a longer half-life (66 hours) and can therefore be distributed internationally in a generator from which hospitals can elute ('tap') the decay product ^{99m}Tc.

possibilities of medical isotopes for therapeutic purposes, it is in most cases not possible to make more use of cyclotron-produced medical isotopes.

A situation as in Denmark, where the Netherlands only has a network of cyclotrons to produce medical isotopes (for PET), would make the Netherlands more dependent on foreign producers of medical isotopes (for purposes other than PET). Moreover, the uncertainty surrounding replacement irradiation capacity for the HFR in Europe makes it likely that the security of supply for various medical isotopes is not guaranteed. The current cyclotron network in the Netherlands is sufficient for the supply of PET isotopes in the Netherlands – a higher density of cyclotrons is not needed.

Public investment in cyclotrons only makes sense if there is no investment in a replacement for the HFR (i.e. Pallas) and if a political choice is made to produce some non-PET medical isotopes with cyclotrons (mainly technetium-99m as in Canada) to be less dependent on foreign supply. This still requires a lot of innovation. It also requires investments in a few larger cyclotrons in the Netherlands, which would involve investments of up to €120m. These investments are not taken up by the market because producing such isotopes is – in the current market – not economically interesting.

The main conclusions that follow from this study are:

- **The cyclotron networks in Denmark and the Netherlands are different, but similar in size and both sufficient for the national supply of PET isotopes**. Without the ambition to produce a wider range of medical isotopes with cyclotrons (i.e. innovation), there is no need to invest in additional cyclotrons in the Netherlands.
- **A situation such as in Denmark, in which medical isotopes are produced in cyclotrons only, is not a full alternative for a new nuclear research reactor for medical isotope production**. Cyclotrons are primarily suitable to produce PET isotopes and cannot produce various (esp. therapeutic) isotopes that are important from a medical perspective. For this a nuclear reactor remains necessary.
- **Cyclotron-only production of medical isotopes (i.e. no Dutch research reactor) will make the Netherlands more dependent on foreign supply for various medical isotopes, as is the case in Denmark**. In view of the need for new reactor capacity in Europe to secure the supply of medical isotopes, it is likely that this will also result in reduced security of supply of various medical isotopes for the Netherlands beyond the next decade.

Based on this, Technopolis has come to the following three recommendations for the Ministry of Health, Welfare and Sport:

- **Invest only in cyclotron infrastructure if one wishes to promote innovation into alternative production routes for medical isotopes**. This is unlikely to be taken up by the market.
- **Keep an international perspective when making decisions for investments in medical isotope irradiation facilities**. Falling back on only a cyclotron network in the Netherlands would require other medical isotope production initiatives in Europe to fill the gap of the HFR. This is highly uncertain and poses a risk to the security of supply of medical isotopes in Europe and the Netherlands.
- **Focus on achieving improved access to PET diagnostics in the Netherlands based on patient needs.** Not only for better diagnostics for patients, but also to limit the dependence on foreign supply of medical isotopes for diagnostics if needed.

1 Introduction

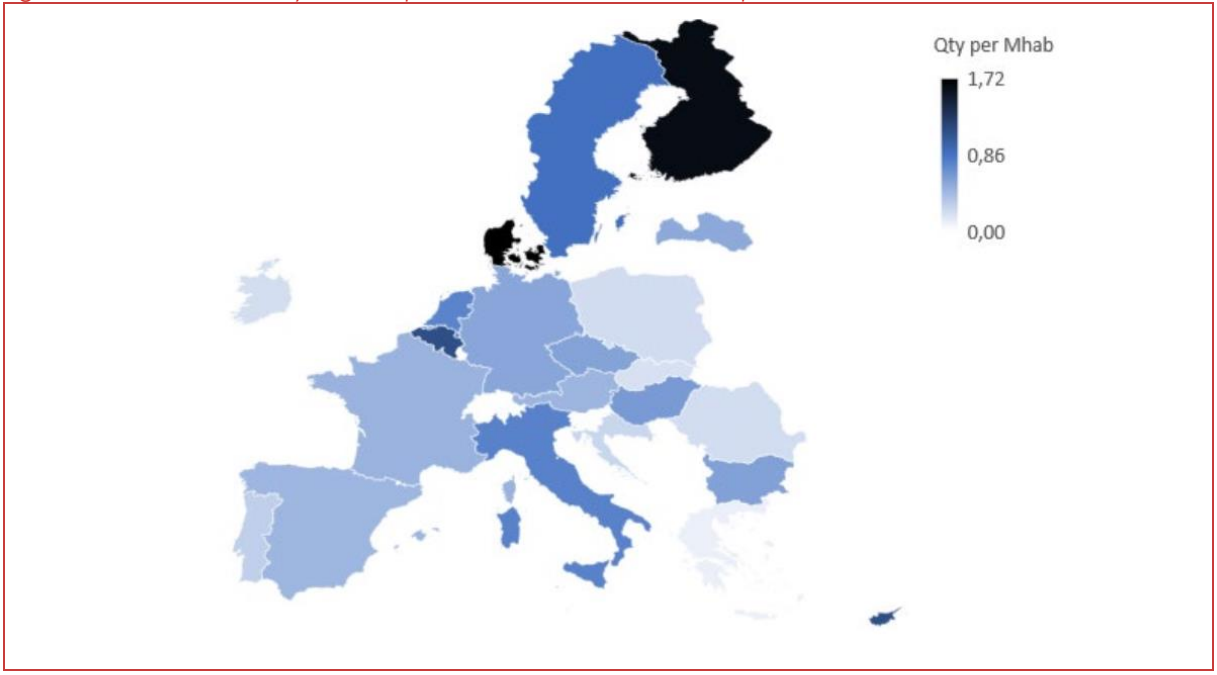
The Ministry of Health, Welfare and Sport has commissioned Technopolis Group to study medical isotope production using local cyclotrons, based on a comparison between Denmark and the Netherlands. The study was conducted between November 2021 and January 2022, using desk research (literature review) and interviews. This report presents the results of the study and Technopolis' conclusions and recommendations to the Ministry.

In this first chapter, we introduce the relevance of comparing Denmark to the Netherlands and some background information on medical isotopes and cyclotrons. In Chapter 2 we zoom in on the situation in Denmark and make some comparisons with the Netherlands. In Chapter 3 we zoom in on the Netherlands and discuss investments and implications of a scenario as in Denmark for the Netherlands. In the final chapter, we provide our conclusions and recommendations, which are followed by the appendices with some additional background information.

1.1 Relevance of the Denmark case to the Netherlands

Denmark is a country with a well-established national cyclotron network. A not very densely populated country, **Denmark has the highest density of cyclotrons per million population in the European Union (EU)** as seen in Figure 1. There are no nuclear reactors producing radioisotopes in Denmark, thus the country relies fully on the local production of isotopes in cyclotrons as well as the import of foreign-produced isotopes.

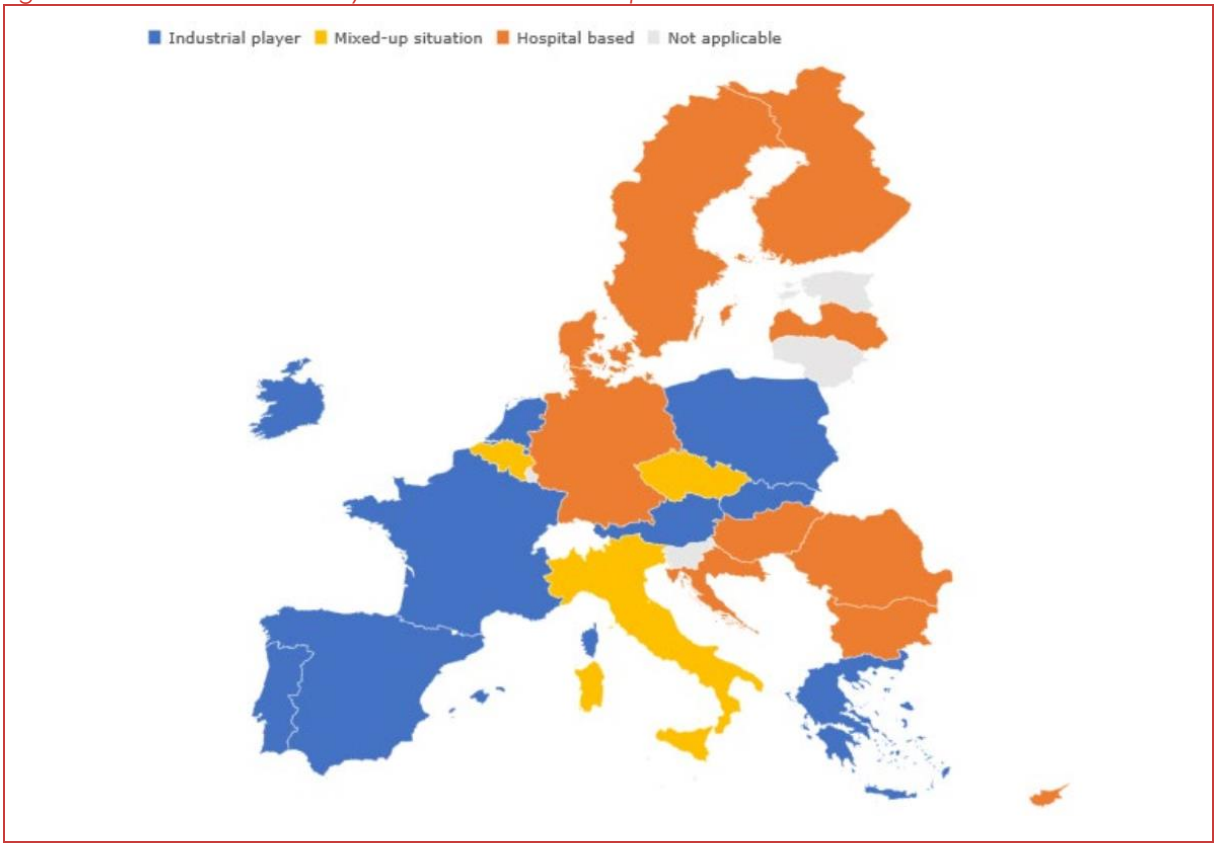
Figure 1 Distribution of cyclotrons per million inhabitants in Europe



Source: NucAdvisor (2021) based on IAEA

In Europe, various schemes for the production of radionuclides in cyclotrons exist (see Figure 2). Denmark has **a hospital-based production of isotopes in cyclotrons** (cyclotrons are decentrally installed in hospitals). The Netherlands follows an industrial player production model (isotopes are mainly produced more centrally in industrial cyclotrons owned by commercial parties and then supplied to hospitals).

Figure 2 Structure of the EU cyclotron network in Europe



Source: NucAdvisor (2021)

Although currently there is a major difference in the density of cyclotrons as well as the type of cyclotron networks between the Netherlands and Denmark, **the Danish model presents an interesting case study, which might become more relevant to the Dutch situation in case the nuclear reactor in Petten will be decommissioned without replacement**. In such a case, the Netherlands may become more reliant on the cyclotron-produced radioisotopes and may benefit from additional cyclotron capacity as in the example of Denmark.

1.2 Background: use of radioisotopes in medicine

The use of radioactive isotopes is the cornerstone of many medical procedures today. Isotopes are used in **diagnostics (imaging)** and **treatment (therapy)** of many diseases, including cardiovascular diseases, cancer, diabetes, lung and respiratory tract conditions and dementia.

The use of radioisotopes for **imaging purposes** is further divided into single-photon emission computed tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET).[3] Both techniques use gamma radiation emitted by isotopes to produce images of the distribution of radioactivity in the body. An overview of existing isotopes used in in clinical imaging is provided in Table 1, while their production routes are illustrated in Figure 4.

[3] IAEA (2009). Cyclotron produced radionuclides. Physical characteristics and production methods. Available from: https://www-pub.iaea.org/mtcd/publications/pdf/trs468_web.pdf

Table 1 The most used radioisotopes for imaging

SPECT	PET
^{99m}Tc	^{18}F
^{123}I	^{11}C
^{201}Tl	^{82}Rb
^{67}Ga	^{13}N

Source: IAEA, 2009[3]

Technetium-99m (^{99m}Tc) is used in most SPECT scans, while PET scans primarily use fluorine-18 (^{18}F). PET scanners are generally more expensive to purchase and to operate than SPECT scanners, but the quality of diagnostic images produced in PET scans is superior to those of SPECT, although the latter technology keeps improving. The use of either scan often depends on several factors including quality and appropriateness in each given patient case, price (both costs to health systems, insurers, and the cost to patient), as well as preferences of the medical specialists.[4] Combined use of both technologies for best diagnostic results is also common.

The use of radioisotopes in **therapeutic purposes** is rather limited, however, it has become more prevalent in recent years and is predicted to become even more important as new research in the area takes place. Therapeutic use of radioisotopes is divided into radiotherapy, nuclear medicine therapy and palliative therapy. The main isotopes used for these purposes in Europe are iodine-131 (^{131}I, e.g. used for thyroid diseases and neuroblastoma), lutetium-177 (^{177}Lu, e.g. used for neuroendocrine tumours, lymphoma and prostate cancer) and yttrium-90 (^{90}Y, e.g. used for liver cancer, lymphoma and neuroendocrine tumours).[5]

1.3 Background: producing medical isotopes with cyclotrons

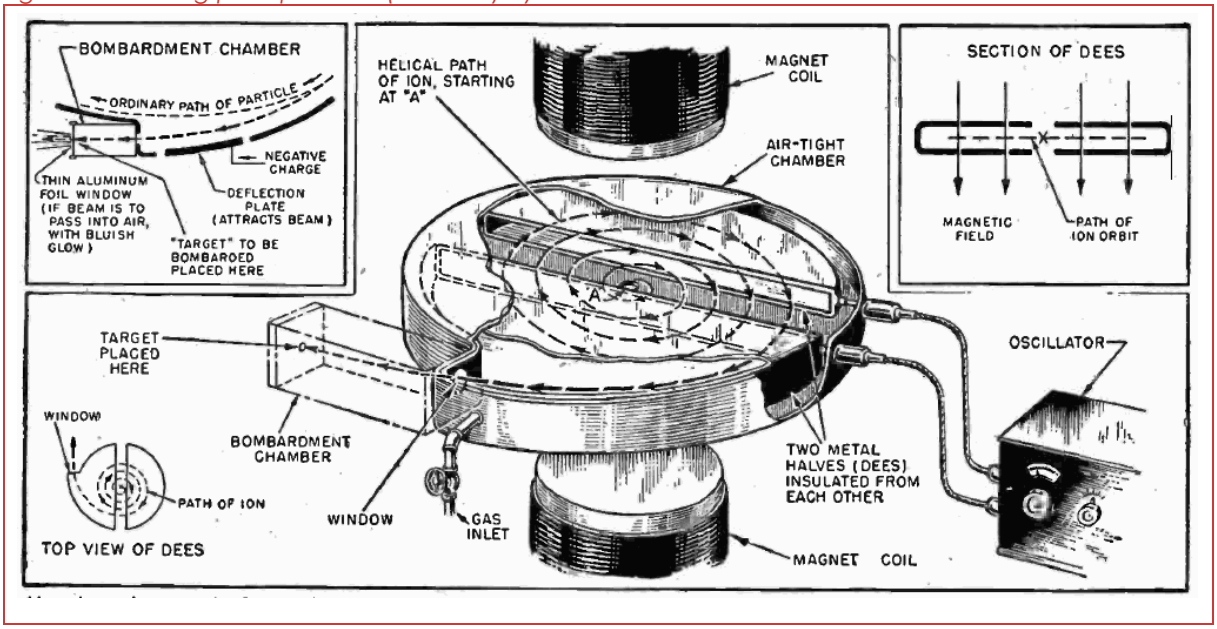
Cyclotrons are particle accelerators, machines that use electromagnetic fields to accelerate charged particles to very high velocities and energies. These machines can produce radioisotopes, elements that emit alpha (α), beta (β) and/or gamma (γ) radiation.[6] The basic principles of operation of all cyclotrons are the same. There is an ion source to produce ions charged particles, an acceleration chamber to accelerate them and a magnet to contain the particles on a circular path. Just like in a nuclear reactor, the (beam of) accelerated particles are bombarded to a target to produce a nuclear reaction within the target. The medical isotopes are the product of such a reaction and are extracted from the target. Figure 3 sketches the basic principle and elements of a classical cyclotron.

[4] Technopolis Group (2008). Het medisch gebruik van radioisotopen tot 2025.

[5] Technopolis Group (2021). Study on sustainable and resilient supply of medical radioisotopes in the EU: Therapeutic Radionuclides. JRC.

[6] Radioisotopes, International Atomic Energy Agency. Available from: https://www.iaea.org/topics/nuclear-science/isotopes/radioisotopes

Figure 3 Working principals of a (classical) cyclotron



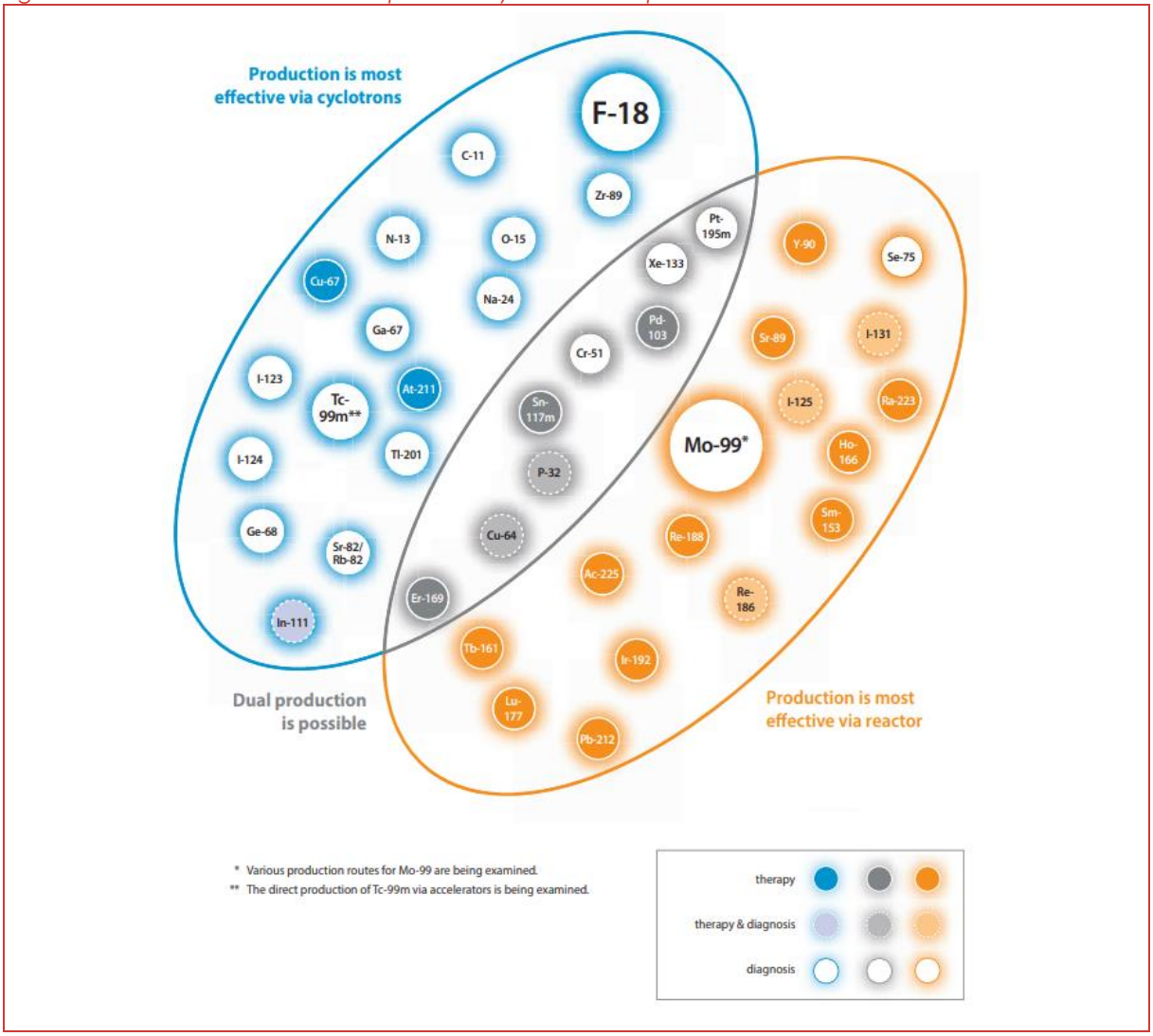
Source: Radio Craft (1947), Creative Commons

The invention of the first cyclotron in 1934 has paved the way for several critical developments in the application of radioisotopes in clinical practice. Today, cyclotrons are a crucial element in the supply of numerous radioisotopes, however not every medical isotope can be produced in a cyclotron.

Figure 4 provides an overview of various isotopes as well as their production routes. Most cyclotron-produced isotopes are used for PET diagnostic purposes. Technetium-99m (^{99m}Tc), the main isotope used in nearly all SPECT scans is produced in nuclear reactors (as ^{99}Mo for ^{99m}Tc generators), but production in cyclotrons is currently being investigated. However, the economics of producing ^{99m}Tc in a cyclotron cannot compete with the current extremely low costs of producing it in a reactor.[7] The main therapeutic isotopes, namely iodine-131 (^{131}I), lutetium-177 (^{177}Lu) and yttrium-90 (^{90}Y)), are all produced in nuclear reactors only.

[7] IAEA (2009). Cyclotron produced radionuclides. Physical characteristics and production methods. Available from: https://www-pub.iaea.org/mtcd/publications/pdf/trs468_web.pdf

Figure 4 Overview of reactor isotopes and cyclotron isotopes



Source: Nuclear Netherlands, 2017.[8] Note: Mo-99 is a molybdenum-technetium generator system used to deliver Tc-99m

Cyclotrons can be classified depending on the maximum energy of the beam available:

- small medical cyclotrons with fixed energies less than 20 MeV protons;
- intermediate energy cyclotrons with variable energy from 20 MeV to 35 MeV protons;
- high energy cyclotrons with energies more than 35 MeV.[9]

Small medical cyclotrons are mostly located in hospitals, universities, and small-scale industrial radionuclide production plants. They serve to produce radionuclides for in-house use, research, and commercial purposes. Often, they produce short-lived standard radionuclides for PET studies. [10] Intermediate energy cyclotrons tend to be located at bigger radiopharmaceutical

[8] Nuclear Netherlands (2017). Medical isotopes: Global importance and opportunities for the Netherlands in a European context.

[9] Synowiecki MA, Perk LR, Nijsen JFW. (2018). Production of novel diagnostic radionuclides in small medical cyclotrons. EJNMMI Radiopharm Chem, 3(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29503860/

[10] Ibid.

commercial plants or research institutes and have the capacity of producing the standard PET radionuclides as well as standard SPECT and novel PET radionuclides. [11] High-energy cyclotrons are rare and are installed in advanced research institutes. Those cyclotrons can produce a wide range of SPECT and PET radionuclides.[12]

To further discuss the specific characteristics of the cyclotron network in Denmark, it is important to first understand some of the aspects related to the logistics and the supply chain of cyclotron-produced radioisotopes. The entire supply chain of these isotopes revolves, to a large extent, around the concept of radioactive decay, more specifically the **half-life** of produced radioisotopes. In radioactivity, half-life indicates the time required for a radioisotope to lose half of its activity (i.e. to become twice less radioactive than before). Many medical isotopes have a relatively short half-life (in the order of hours or minutes), thus their transportation from the production site to the patient must happen in a specified tight timeframe for those radioisotopes to be effective for medical use. For example, the half-life of ^{18}F, the most used isotope for PET imaging, is 110 minutes. Thus, if transport from the production site to the hospital would take exactly 110 minutes, one would need to order two times the needed activity for the procedure, as half of the activity is lost during transport.

There are differences concerning the production of radionuclides in cyclotrons as opposed to nuclear reactors. The main issues are summarised in Table 2. Both production routes have their own pros and cons. For cyclotrons, a major disadvantage is the limited number and volume of isotopes that they can produce, while comparative affordability and safety (in terms of radioactive waste production) make them attractive. For reactors, safety concerns, radioactive waste and high cost of reactor installation and upkeep are the main disadvantages, however, the broad production spectrum of radioisotopes and the longer half-life of produced isotopes are far superior to the cyclotrons.

Table 2 Comparison of radionuclide production techniques (reactors vs cyclotrons)

	Nuclear reactors	**Cyclotrons**
Principle of production	• Target material inserted in the neutron flux field undergoes fission or neutron activation transmuting into radionuclide of interest.	• Target material irradiation by charged particle beams. Inducing nuclear reactions that transmute the material into radionuclide of interest.
Advantages	• Production of neutron-rich radionuclides, mostly for therapeutic use. • High production efficiency • Centralized production: one research reactor able to supply to large regions or, in some cases, globally.	• Production of proton-rich elements used as β+ emitters for PET scans • Decentralized production allows for backup chains. • High uptime. • High specific activity in most cases. • A small investment in comparison to nuclear reactor. • Little long-lived radioactive waste.
Disadvantages	• Extremely high investment cost • High operational costs • Considerable amounts of long-lived radioactive waste	• A regional network of cyclotrons and complex logistics needed for short-lived produced radionuclides

[11] Ibid.

[12] Ibid.

	Nuclear reactors	Cyclotrons
	• Long out-of-service periods • Trouble to back-up in case of unforeseen downtime • Demanding logistics, often involving air transport • Public safety concerns • Non-proliferation treaty concerns	• Radionuclide production limited depending on installed beam energy

Source: Synowiecki et al. (2018)

2 Denmark: medical isotopes from cyclotrons and foreign supply

2.1 Current production capacity within Denmark

The production of medical isotopes in Denmark is solely done with cyclotrons. Denmark has no other irradiation facilities (e.g. nuclear research reactors) capable of producing medical isotopes.

Denmark has a long history in the use of cyclotrons to produce isotopes for biological and medical applications.[13] One of the first cyclotrons in Europe was placed in Copenhagen at the Institute of Theoretical Physics in 1938. The cyclotron was acquired by the famous Danish nuclear and quantum physicist Niels Bohr and the chemist George de Hevesy – who developed radioactive tracers – and was funded by The Rockefeller Foundation. This cyclotron was operational until 1993 and contributed to various developments in medical isotopes and nuclear medicine.

Today, **Denmark has 13 cyclotrons across the country that are used for medical purposes**. Most of these cyclotrons produce medical isotopes for PET diagnostics. One cyclotron is used for proton therapy and does not produce medical isotopes, but produces a proton beam that is directly used for radiation therapy.[14]

Table 3 provides an overview of all cyclotrons in Denmark. Most of these cyclotrons are **standard small or medium-sized medical cyclotrons that are primarily used to produce ^{18}F** – which could be considered the work horse for PET diagnostics. These cyclotrons are generally based at hospitals and form a close network to produce short-lived diagnostic isotopes.

Table 3 Current cyclotrons for medical isotope or radiation production in Denmark

#	Location	Organisation	Year commissioned	Specs	Type	Purpose/use
1	Aarhus	Aarhus University Hospital	1993	GE PETtrace, 16MeV	Medium medical cyclotron	Production of PET isotopes
2	Aarhus	Aarhus University Hospital	2010	GE PETtrace, 16MeV	Medium medical cyclotron	Production of PET isotopes
3	Aarhus	Aarhus University Hospital	2010	IBA CYCLONE 18/9, 18MeV	Medium medical cyclotron	Production of PET isotopes
4	Aarhus	Dansk Center for Partikelterapi	2019	Varian ProBeam, 230-250MeV	Extra-large medical cyclotron (single purpose)	Proton therapy
5	Copenhagen	University Hospital of Copenhagen	1993	Scanditronix MC 32NI, 32MeV (also d & a beams)	Large medical cyclotron (advanced)	Production of PET isotopes and a few other diagnostic and therapeutic isotopes
6	Copenhagen	University Hospital of Copenhagen	2005	CTI/Siemens RDS Eclipse HP, 11Mev	Medium medical cyclotron	Production of PET isotopes

[13] Niels Bohr Institute (2014). Part 4: Explosion of new knowledge. See: https://nbi.ku.dk/english/www/george_/de_hevesy/foerste_dokument/

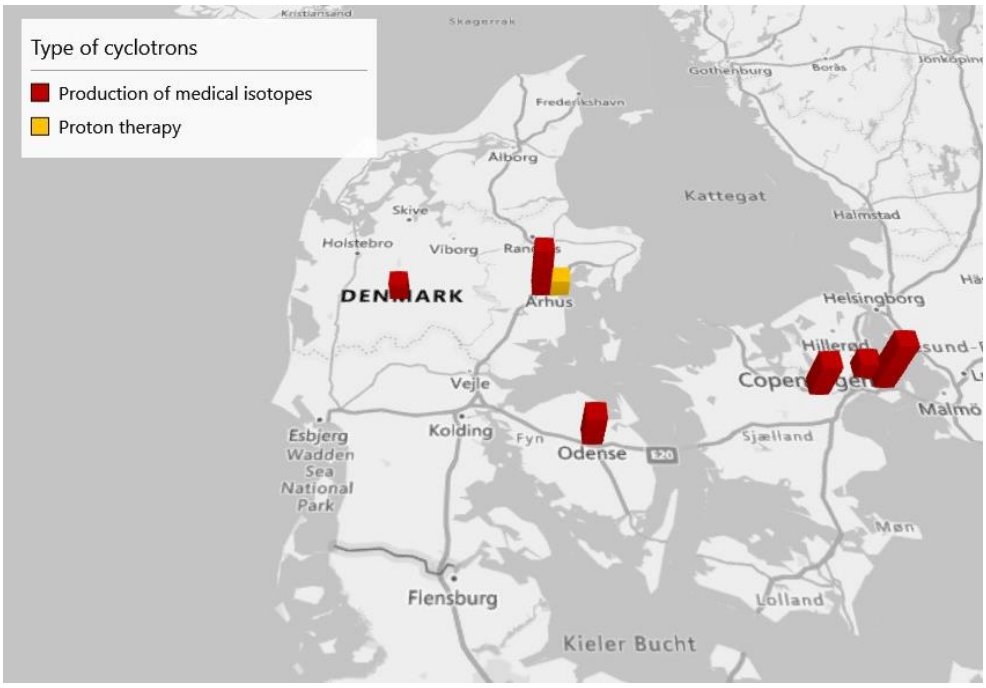
[14] See: https://www.en.auh.dk/departments/the-danish-centre-for-particle-therapy/centre-profile/

#	Location	Organisation	Year commissioned	Specs	Type	Purpose/use
7	Copenhagen	Bispebjerg Hospital	2020	GE GeNTrace, 7.8 MeV	Small medical cyclotron	Production of PET isotopes
8	Herlev	Herlev Hospital	2009	IBA CYCLONE 18/9, 18MeV	Medium medical cyclotron	Production of PET isotopes
9	Odense	Odense University Hospital	2006	GE PETtrace, 16MeV	Medium medical cyclotron	Production of PET isotopes
10	Odense	Odense University Hospital	2017	GE PETtrace, 16MeV	Medium medical cyclotron	Production of PET isotopes
11	Roskilde	Hevesy Laboratory DTU	2005	GE PETtrace, 16MeV	Medium medical cyclotron	Production of PET isotopes
12	Roskilde	Hevesy Laboratory DTU	2011	GE PETtrace-600, 7.8MeV	Small medical cyclotron	Prototype used for isotope research
13	Herning	Gødstrup Hospital	2021	GE MINItrace, 9.6Mev	Small medical cyclotron	Production of PET isotopes

Source: IAEA - Database of Cyclotrons for Radionuclide Production and H. Jensen (2009) - Cyclotrons and production of radioactive isotopes at Rigshospitalet, complemented with information from interviews and desk research

Cyclotrons are not evenly distributed across Denmark. Most cyclotrons are located in the Capital/Zealand region and in the Central Denmark region. These regions have the highest population in Denmark. A map with the types and locations of cyclotrons is provided in Figure 5.

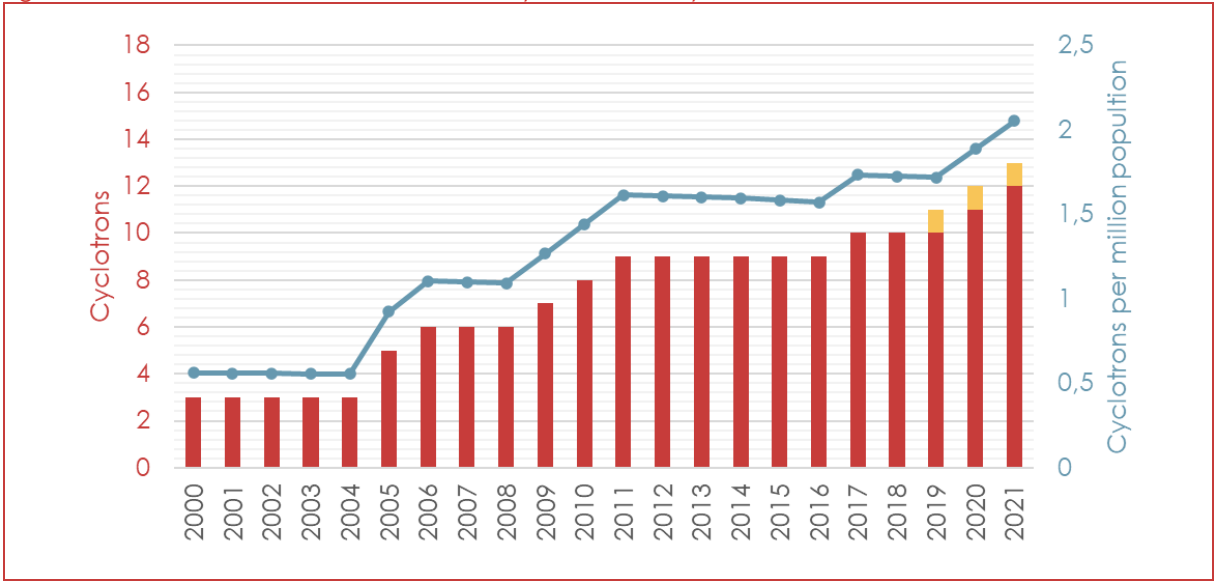
Figure 5 Map with cyclotrons in Denmark



Technopolis Group (2022), based on data from Table 3– the bar height corresponds with number of cyclotrons

Over the past 20 years, the number of cyclotrons in Denmark has tripled, resulting in a high density of cyclotrons per million inhabitants (see Figure 6). This increase also reflects the increased use of PET (see section 2.3). Denmark now has a network of cyclotrons spread over six different cities across the country. While initially the cyclotron network has been limited to university hospitals and universities, in the last decade also non-academic hospitals have installed cyclotrons to provide medical isotopes for their PET diagnostics. In some cases, this was driven by the use of very short-lived isotopes for certain PET-based diagnoses, such as $H_2[^{15}O]$ (half-life time of 2.037 minutes) in cardiology.

Figure 6 Evolution of the number and density of medical cyclotrons in Denmark



Source: Table 3 and World Bank population statistics, note: in yellow cyclotrons used for proton therapy

2.1.1 Medical isotopes produced in Denmark

The Danish cyclotrons produce a variety of medical isotopes, of which most are used for diagnostic purposes. These diagnostic isotopes are mainly used for PET tracers, of which ^{18}F and ^{11}C is most used and produced. The cyclotrons at the DTU's Hevesy Laboratory and the Copenhagen University Hospital produce a wider set of medical isotopes that are also used for research purposes. These include ^{211}At, which is studied in clinical trials as a therapeutic radionuclide, ^{64}Cu used for diagnostics and studied for therapeutics (potential theragnostic) and $^{81}Rb/^{81}mKr$ generators used in SPECT (alternative for $^{99}Mo/^{99m}Tc$ for some specific diagnoses). Also, some less commonly used PET isotopes are produced at some centres, such as ^{15}O, which cannot be distributed easily due to a short half-life time. A (non-exhaustive) overview of the isotopes produced in Denmark is provided in Table 4.

Table 4 Non-exhaustive overview of isotopes produced in Danish cyclotrons

Medical isotope	Half-life time	Use	Notes about production
^{18}F	109.77 min	Diagnostic tracers for PET (wide variety of diagnoses)	Major isotope produced in all medical cyclotrons in Denmark
^{11}C	20.39 min	Diagnostic tracers for PET (wide variety of diagnoses)	Major isotope can be produced in all medical cyclotrons in Denmark

Medical isotope	Half-life time	Use	Notes about production
^{13}N	9.965 min	Diagnostic tracers for PET (mainly used for blood flow diagnoses)	Short half-lifetime to distribute.
^{15}O	2.037 min	Diagnostic tracers for PET (mainly blood flow/volume, and oxygen consumption diagnoses)	Only a few cyclotrons in Denmark produce ^{15}O. It has a very short lifetime and thus cannot be easily distributed.
^{68}Ga	68 min	Diagnostic tracers for PET (mainly blood-brain permeability diagnoses)	Can be produced in small cyclotrons but is only done by a few cyclotrons in Denmark.
^{64}Cu	12.700 h	Theragnostic, used for diagnostics (apoptosis/ hypoxic cells) and being studied for therapeutic use	Only at DTU (commercially)
^{82}Rb	76 sec	Diagnostic tracers for PET (mainly blood flow diagnoses)	Only at University Hospital Copenhagen.
$^{81}Rb/^{81m}Kr$ (generator)	4.57h (^{81}Rb)	Diagnostic tracer for SPECT (mainly lung ventilation diagnoses)	Only at University Hospital Copenhagen (marketing authorisation). Can replace $^{99}Mo/^{99m}Tc$ for some applications of SPECT only.
^{211}At	7.214 h	Radionuclide therapy, but not used in marketed radiopharmaceuticals	Only at University Hospital Copenhagen, one of the very few producers in Europe

Source: H. Jensen (2017) – Cyclotrons and production of radioactive isotopes at Rigs Hospitalet, R. Lecomte (2007) – Biomedical Imaging: SPECT and PET, various interviews

2.1.2 Transport of medical isotopes from cyclotron to hospital

Hospitals owning a cyclotron primarily produce isotopes for their own use, but also distribute their medical isotopes to neighbouring hospitals or sometimes even abroad. As the healthcare system in Denmark is organised in regions, distribution is focussed on the own region, covering small distances and transport times. Smaller transport distances require also lower local production volumes, as less activity is lost during transport. Due to the regional healthcare system, with regional reimbursements, and limited cooperation or alignment between regions, distribution of medical isotopes across regions occurs but is limited according to interviewed experts. It is also highlighted by the interviewees, **that the structure of the healthcare system, preferring regional self-sustainability, likely contributed to the high density of cyclotrons in Denmark**. The cyclotrons at the DTU's Hevesy Laboratory and the Copenhagen University Hospital do however produce medical isotopes for a wide group of customers (incl. abroad), and for research purposes.

The network of cyclotrons in Denmark creates resilience in the supply of PET isotopes: if one cyclotron is experiencing unforeseen downtime, transport from another cyclotron is for several PET isotopes possible. **Supply issues of isotopes produced within Denmark are not often reported** by experts. The transport radius from the cyclotron to the hospital is in Denmark usually limited to the distance that can be covered within one half-life time (rule of thumb). This distance is still considered efficient given the loss of activity during transport. From the interview, we know that transport radii for ^{18}F may vary from 20km (preferred) to 100 km. Cyclotrons may however serve as back-up to hospitals that are located further away (up to 250km have been mentioned), although this is not considered efficient transport: one needs to accept more loss of product during transport and higher costs per unit of activity at the time of administration.

2.2 Foreign dependency and security of supply

The national supply within Denmark is theoretically limited to medical isotopes that can be produced by cyclotrons with proton energy below 32MeV. In practice, only a limited number of the possible medical isotopes are produced in Denmark. Significant amounts are limited to often used tracers in PET diagnostics, mainly ^{18}F and ^{11}C. **There are no therapeutic medical isotopes produced in Denmark that are used in clinical practice** – ^{64}Cu and ^{211}At are produced in small amounts only, for research on their therapeutic application.

Denmark needs to import most non-PET isotopes from abroad. These concern diagnostic isotopes with longer half-life times that cannot be efficiently produced in cyclotrons, such as the commonly used ^{99m}Tc for SPECT imaging, and therapeutic isotopes that are virtually all produced in nuclear reactors.

In theory, cyclotrons can produce more commonly used isotopes than now produced in Denmark, which might seem attractive from a security of supply perspective. However, **such ambitions have not been documented or indicated by any of the interviewed experts**. It would in some cases require a more powerful cyclotron and different licensing for longer-lived medical isotopes, while for many therapeutic isotopes the amounts that can be produced with cyclotrons are not sufficient for patient treatment and the current prices of reactor-produced isotopes do not incentivise such investments. For instance, the cyclotron production of ^{99m}Tc from ^{100}Mo in small medical cyclotrons would result in long-lived isotopes for which the hospital cyclotrons in Denmark are not equipped nor licensed. Furthermore, the focus in Denmark has been much more on PET than SPECT and in-hospital production of medical isotopes (not on industrial sites).

The current supply of foreign medical isotopes has been stable. Denmark has experienced some supply issues in the past, most notably the supply of ^{99}Mo/^{99m}Tc during the Molybdenum/Technetium Crises in the late 2000s and more recently a few disruptions in the supply of ^{131}I. These shortages have been mitigated among hospitals, by using generators a bit more efficient/longer, sharing between hospitals and using Na[^{18}F] in PET as an alternative to ^{99m}Tc. During the Molybdenum/Technetium Crises cyclotron-produced Na[^{18}F] has been used compassionately in Denmark, using PET as an alternative to several SPECT diagnostic procedures (mainly bone scanning), but this has been a temporary shift. After the crisis, ^{99m}Tc was cheaper and pushed Na[^{18}F] again to a smaller market share.

Supply issues are not managed nationally but are dealt with by the regions and the hospitals. Due to a lack of experienced supply issues currently, no particular mitigation strategies employed in Denmark have been identified. Disruption in the supply of diagnostic medical isotopes can likely be mitigated to some extent by moving to PET alternatives. **Disruptions in the supply of therapeutic medical isotopes cannot be easily mitigated with Danish supply**, although generally alternative, less preferred treatments can be provided to mitigate such shortages. The general expectation is that the market will solve supply issues.

Several interviewed Danish experts were concerned about the uncertainty of future (research) reactor capacity in Europe to produce medical isotopes. Insufficient supply capacity for reactor-based medical isotopes will affect Denmark as much as many other countries in Europe (or even beyond).

2.3 Use of medical isotopes in nuclear medicine

The use of medical isotopes in nuclear medicine in Denmark is not much different than in other countries. **The fact that Denmark relies on foreign supply for various medical isotopes, has not led to a search for cyclotron-based alternatives**. Only during the Molybdenum/Technetium

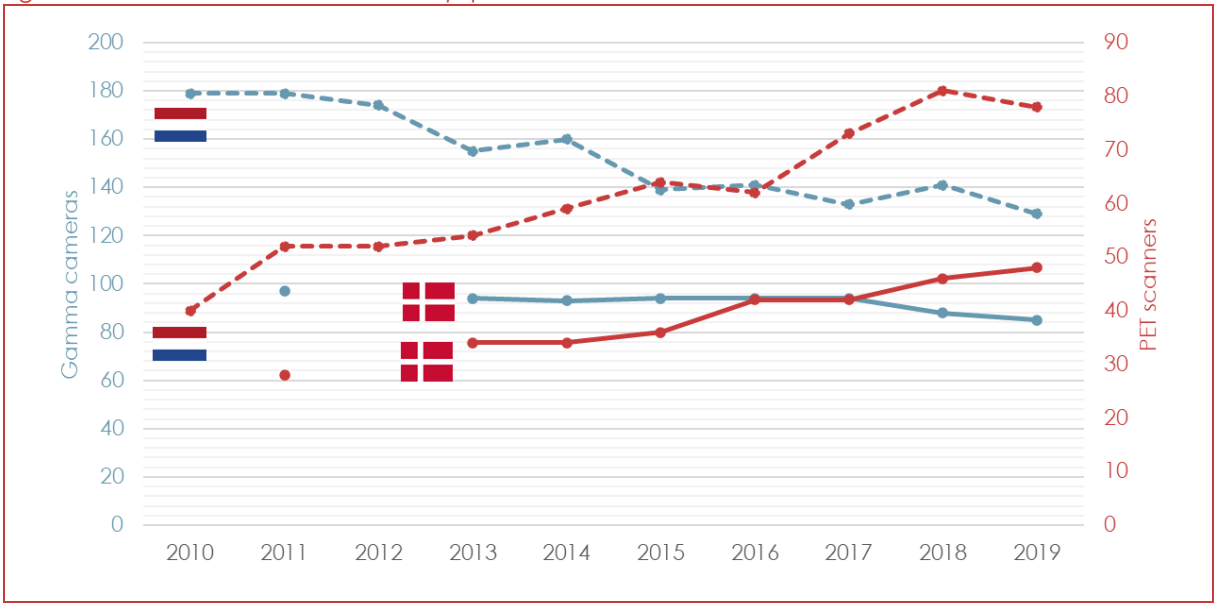
Crises, hospitals temporarily moved to alternative, more expensive, diagnostic procedures requiring cyclotron-produced isotopes. **For therapeutic purposes, no alternative cyclotron-produced isotopes are available** (only for some treatments, but just in small quantities).

The use of medical isotopes is related to the best-available and cost-effective treatment of patients and based on the decisions of doctors. In recent years, the use of PET scans has become more common. This trend is explained by several factors, including the following:

- There is a level of **perceived diagnostic superiority of PET scans as compared to SPECT scans**. PET scans often provide better quality images thus allowing for improved tumour identification, earlier diagnosis, and overall better patient outcomes. Other advantages of PET scans include higher spatial resolution and the capability to perform quantitative measurements at the peak of stress and speed.
- The shorter duration of the PET scan makes it also more attractive for the physicians because it overall leads to a more pleasant patients' experience.

Over time, Denmark has increased the use of PET (see Figure 7). Overall, **the number of PET scanners installed in Denmark has increased by 71% over the last 10 years**. At the same time, the number of SPECT scanners (gamma cameras) has decreased by 12% over that same period, signalling **at least some shift from SPECT to PET**. This also indicates a somewhat decreased reliance on foreign reactor-based medical isotopes for diagnostic procedures, although the decrease has been limited. The European market for SPECT isotopes is documented to be mature and is expected to remain fairly stable.[15]

Figure 7 Number of SPECT and PET equipment in Denmark and the Netherlands



Source: OECD Health Statistics, most recent statistics, extracted 30 November 2021

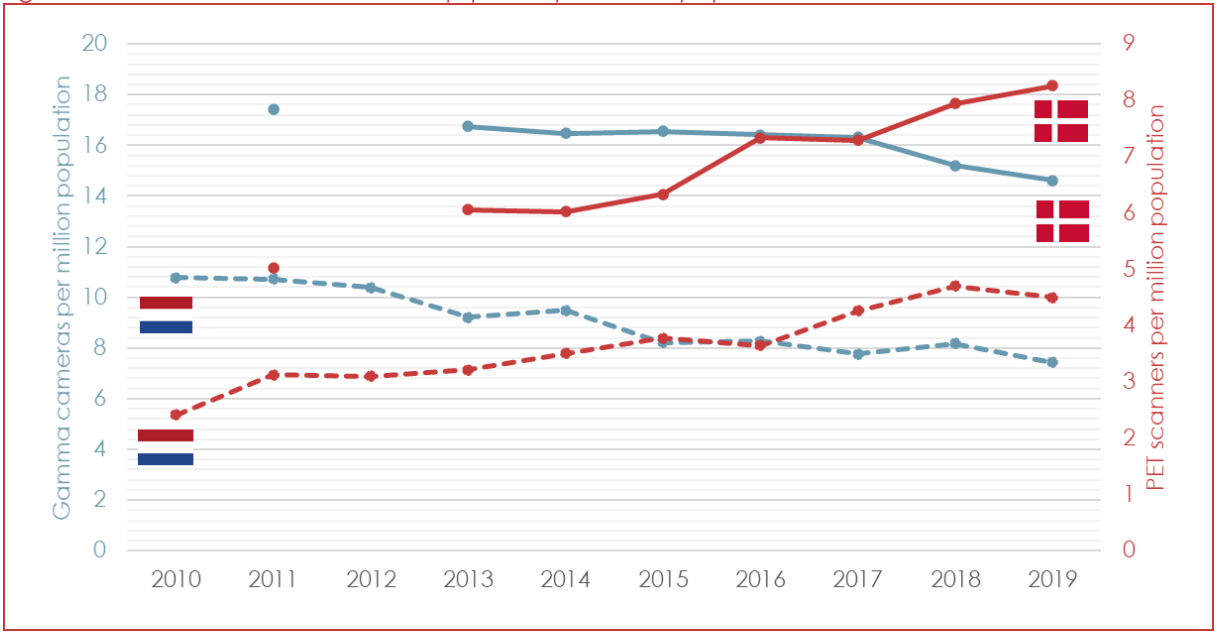
A similar trend observed in Denmark is also observed in the Netherlands (see Figure 7). **In the past decade, the number of PET scanners has strongly increased in the Netherlands as well – with 95%** even stronger than in Denmark. Equally, a stronger drop of 28% in the number of SPECT scanners (gamma cameras) has been observed in the same period in the Netherlands as

[15] NucAdvisor (2021). Co-ordinated Approach to the Development and Supply of Radionuclides in the EU. European Commission.

compared to Denmark. Also here, **some shift from SPECT to PET has taken place**. Interviewees and literature[16] expect that the trend of increasing use of PET will continue in the coming years.

In relative terms, **Denmark has a higher density of PET and SPECT equipment per million population than the Netherlands**. This suggests that access to these kinds of diagnostic procedures is potentially better in Denmark than in the Netherlands.[17] A likely explanation for this difference is in the way healthcare is organised in Denmark: **the regional healthcare systems promote a relatively higher density of equipment**.

Figure 8 Number of SPECT and PET equipment per million population in Denmark and the Netherlands



Source: OECD Health Statistics, most recent statistics, extracted 30 November 2021

2.3.1 *Innovation and the use of novel medical isotopes*

Denmark has a long history in cyclotron research and has been at the forefront of the use of PET and required cyclotrons in Scandinavia according to interviewees. Despite the fairly large number of cyclotrons in Denmark, **only a few cyclotrons are used for research purposes**.

Research and innovation on medical isotope production are primarily conducted at the Hevesy Laboratory of the DTU[18], the Copenhagen University Hospital[19], and Aarhus University Hospital [20]. The investigated isotopes include among others, ^{211}At, ^{89}Rb, ^{64}Cu, ^{11}C, ^{13}N. It is worth noting, that although those isotopes are investigated, their use in clinical settings is not common

[16] Ibid.

[17] This will of course depend on various factors, including on how efficient the equipment is used on the prevalence of diseases that require SPECT and PET among the population.

[18] Selected research outputs of DTU are described at https://www.healthtech.dtu.dk/english/research/research-sections/section-biotherapeutic-engineering-and-drug-targeting/group-targeted-radionuclides/publikationsliste

[19] Annual reports on research performed in Copenhagen University Hospital available at Annual reports on research performed in Aarhus University Hospital available at https://www.en.auh.dk/departments/department-of-nuclear-medicine--pet-centre/publications/

[20] Annual reports on research performed in Aarhus University Hospital available at https://www.en.auh.dk/departments/department-of-nuclear-medicine--pet-centre/publications/

in Denmark. ^{11}C has received approval for compassionate use in Denmark – but **compassionate use is rare in Denmark**. For more experimental therapies under compassionate use structures, patients are often sent to Germany where such treatments are far more common.

Experts also report that **the ability of, hospitals, even the smaller ones, to have cyclotrons has led to increased use of certain novel procedures which require on-site isotope production**. For example, interviewed experts report that many hospitals in Denmark administrate radioactive water ($H_2[^{15}O]$) for diagnostic purposes to patients with cardiovascular issues.

2.4 Policy: strategy and responses

2.4.1 Policy background

To understand the development of the cyclotron network in Denmark, it is important to look at the potential policy developments and decision that might have led to the creation of the network. Since the early 2000s, the cancer policy in Denmark has been guided by the national cancer care plans, developed jointly by relevant national organisations such as patient associations, the Ministry of Health, health professionals' societies, etc. The National Board of Health has to date produced four national cancer care plans: [21]

- Cancer Care Plan I, adopted in 2000, provided 10 general recommendations for improving cancer treatment. It led to **a marked increase in the capacity for diagnostics and radiotherapy** and the education of health care personnel
- Cancer Care Plan II, adopted in 2005 (further updated in 2007), focused on tobacco prevention, improved organisation of care and a strengthening of the surgical cancer treatments. The plan also centred around integrated care and **improving coordination between departments, hospitals, and the primary and secondary sectors**. National integrated cancer pathways were defined as a key concept
- Cancer Care Plan III, adopted in 2010, focused on early diagnostics, screening, rehabilitation, and palliation. A special **diagnostic fast track pathway for patients with unspecific symptoms of the serious disease** was introduced to develop binding integrated cancer pathways as organisational and clinical standards for the diagnosis and treatment for most types of cancer.
- Cancer Care Plan IV, adopted in 2016, builds on the provisions of previous plans and prioritises further **focus on prevention, improved diagnostics, and treatment**. The plan sets out an ambition to increase cancer survival rates to reach the highest level among all Nordic countries by 2030 by adopting 16 new initiatives, including those in early screening and development of new and targeted treatments.

In 2006 the Danish Health Authority (DHA) set up a special Working Group that produced an important report on the recommendations for expanding PET and FDG production in Denmark. The Working Group **recommended that PET scanners should be rolled out for broad use across the country**, concentrated primarily in university hospitals as main oncology research and treatment centres. The report foresaw an increased need for PET scanners in the years to come and **called for extended local production of radioisotopes**, primarily Fludeoxyglucose F18 (FDG) used in most diagnostic PET procedures. At that point (2006) the radioisotope was produced in only two centres in Denmark (Aarhus Hospital and Copenhagen University Hospital). The

[21] Olejaz M, Annegrete, Nielsen J, Rudkjøbing A, Hans, Birk O, et al. (2012). Denmark Health system review. Health Systems in Transition.

recommendations of the working group were **incorporated in the second national Cancer Care Plan II** in 2007. [22]

2.4.2 *Practical implementation of cyclotron network*

Although on the national level, the DHA called for an extended local production capacity of radioisotopes for PET diagnostics, the introduction of new cyclotron facilities, as well as the rollout of the regional cyclotron networks, was **not centrally coordinated**. According to the interviewed experts, this is largely due to the nature of the Danish healthcare system which relies on a highly decentralised approach.

As briefly mentioned earlier in this report, the provision of primary and secondary care lies with the regions and municipalities in Denmark. The country is divided into 5 regions, each with its own budgets, hospitals administrations, and reimbursement rules. All hospitals, which have access to or have a cyclotron, are owned by their respective regions. The regions run and fund the hospitals and provide reimbursement for pharmaceutical care.[23]

The roll-out of cyclotrons has therefore been implemented largely on the regional level, often to ensure sufficient coverage and self-reliance in each given region, but ultimately **leading to an establishment of a well-connected national network**.

Given that the cost of acquiring and installing cyclotrons are high, experts highlight that regions rarely make such investments on their own. Instead, hospitals rely on donation programmes, particularly from private sector foundations (such as the Novo Nordisk Foundation, Lundbeck Foundation, the VELUX Foundations, etc), which often procure costly equipment for Danish hospitals free of charge.[24] In Denmark private foundations' donations into medical equipment for public hospitals as well as public medical research and development programmes are common. [25,26] According to the interviewed experts, once the equipment is installed, regions continue financing through the provision of professional staff. Thus, **the Danish cyclotrons as such are not financed through public sources**, however nuclear physicists, chemists, and other staff involved in the production process are.

---

[22] Udgivet af Sundhedsstyrelsen (2006). PET: Anbefalinger for udbygning af PET og FDG (flourodeoxyglukose) production. Available from: https://www.sst.dk/Udgivelser/2006/~/media/7F59BB99E34A414CBC65C3B462AD92BA.ashx

[23] Olejaz M, Annegrete, Nielsen J, Rudkjøbing A, Hans, Birk O, et al. (2012). Denmark Health system review. Health Systems in Transition.

[24] Ibid.

[25] Deloitte (2018). Trend report on Danish foundations 2018 Zooming in on their philanthropic activities.

[26] DEA Think Tank (2012). Private foundations-a unique player in Danish research funding.

3 Netherlands: implications of a Denmark scenario

Based on the previous chapter we could describe the **Denmark scenario** as a situation in which the Netherlands would only have an installed cyclotron base to produce medical isotopes. This would entail a high density of cyclotrons per million population and reliance on foreign supply for various medical isotopes that cannot be produced in cyclotrons.

In this scenario, there would be no replacement of the current High Flux Reactor (HFR) in Petten that produces a wide variety of medical isotopes that are supplied to the Netherlands and beyond. Recent studies[27] show that such reactor capacity would be needed for a sustainable supply of medical isotopes in Europe next to an installed cyclotron base. **This scenario would thus require new reactor-based production capacity outside the Netherlands to fill the gap of the HFR**.

3.1 Current production capacity within the Netherlands

The Netherlands is an important producer of medical isotopes in Europe. The current HFR is one of the five major producers of medical isotopes worldwide.[28] Unlike Denmark, the Netherlands has a production capacity that is more diversified with both cyclotrons and a nuclear research reactor, producing diagnostic and therapeutic radionuclides within the national borders.

The Netherlands has 12 cyclotrons that are used to produce medical isotopes. The cyclotrons in Amsterdam, Petten, Groningen and Eindhoven distribute medical isotopes nation-wide, while the cyclotrons in Alkmaar, Rotterdam and Nijmegen only produce for local use.[29] Most of these cyclotrons are used to produce isotopes for PET diagnostics.

There are three more cyclotrons in the Netherlands that are used for different purposes. The AGOR cyclotron in Groningen is used for scientific purposes only. Three other cyclotrons, in Delft, Maastricht and Groningen, are solely used to produce proton beams for external beam radiation in proton therapy (like in Aarhus).

Table 2 provides an overview of all cyclotrons in the Netherlands. Most of these cyclotrons are standard small or medium-sized medical cyclotrons that are primarily used to produce PET isotopes. These cyclotrons for medical isotope production are generally based at or near hospitals, except for the cyclotrons in Eindhoven and Petten.

Table 5 Current cyclotrons for medical isotope or radiation production in the Netherlands

#	Location	Organisation	Year commissioned	Specs	Type	Purpose/use
1	Alkmaar	Cyclotron Noordwest BV	2013	IBA CYCLONE 18/9, 18MeV	Medium medical cyclotron	Local production of PET isotopes
2	Amsterdam	BV Cyclotron VU	1997	IBA CYCLONE 18/9, 18MeV	Medium medical cyclotron	National production of PET isotopes

[27] Technopolis Group (2021). Study on sustainable and resilient supply of medical radioisotopes in the EU: Therapeutic Radionuclides. JRC; NucAdvisor (2021). Co-ordinated Approach to the Development and Supply of Radionuclides in the EU. European Commission.

[28] The other nuclear reactors that are main producers of medical isotopes are the BR2 in Belgium, the Maria reactor in Poland, the

[29] Letter to Parliament from 10 February 2021: IENW/BSK-2021/20084

#	Location	Organisation	Year commissioned	Specs	Type	Purpose/use
3	Amsterdam	BV Cyclotron VU	2004	IBA Cyclone KIUBE-180, 18MeV	Medium medical cyclotron	National production of PET isotopes
4	Amsterdam	BV Cyclotron VU	2009	IBA Cyclone KIUBE-300, 18 MeV	Medium medical cyclotron	National production of PET isotopes
5	Amsterdam	Stichting VUmc	Est. 2010-2015	IBA Cyclone 3D, 3.6MeV	Small medical cyclotron	
6	Nijmegen	Radboud Translational Medicine	2015	Siemens Eclipse HP, 11MeV	Medium medical cyclotron	Local production of PET isotopes
7	Eindhoven	AccTec BV / GE Healthcare	2003	IBA Cyclone 30, 15-30MeV	Large medical cyclotron	National
8	Groningen	Groningen University Hospital	1991	Scanditronix MC 17F, 8.5-17MeV (p, d beams)	Medium medical cyclotron	National production of PET isotopes
9	Groningen	Groningen University Hospital	2018	IBA Proteus PLUS 230, 230MeV	Extra-large medical cyclotron (single purpose)	Proton therapy
10	Groningen	Groningen University Hospital	Est. 2005-2010	IBA Cyclone 18, 18 MeV	Medium medical cyclotron	National production of PET isotopes
11	Rotterdam	Cyclotron Rotterdam B.V.	Ext. 2010-2015	GE PETtrace 880, 8,4-16,5MeV (p. d beams)	Medium medical cyclotron	Local production of PET isotopes
12	Maastricht	Maastro Clinic	2019	MEVION S250i PTS, 250MeV	Extra-large medical cyclotron (single purpose)	Proton therapy
13	Petten	Curium	Ext. <2000	IBA Cyclone 30, 30MeV	Large medical cyclotron	Production of various medical isotopes
14	Petten	Curium	1968	Philips AVF, 30MeV	Large medical cyclotron	Production of various medical isotopes
15	Delft	HollandPTC	2018	Varian ProBeam, 240MeV	Extra-large medical cyclotron (single purpose)	Proton therapy
16	Groningen	KIVI	1996	AGOR Cyclotron, 190MeV	Scientific/research cyclotron	Scientific research

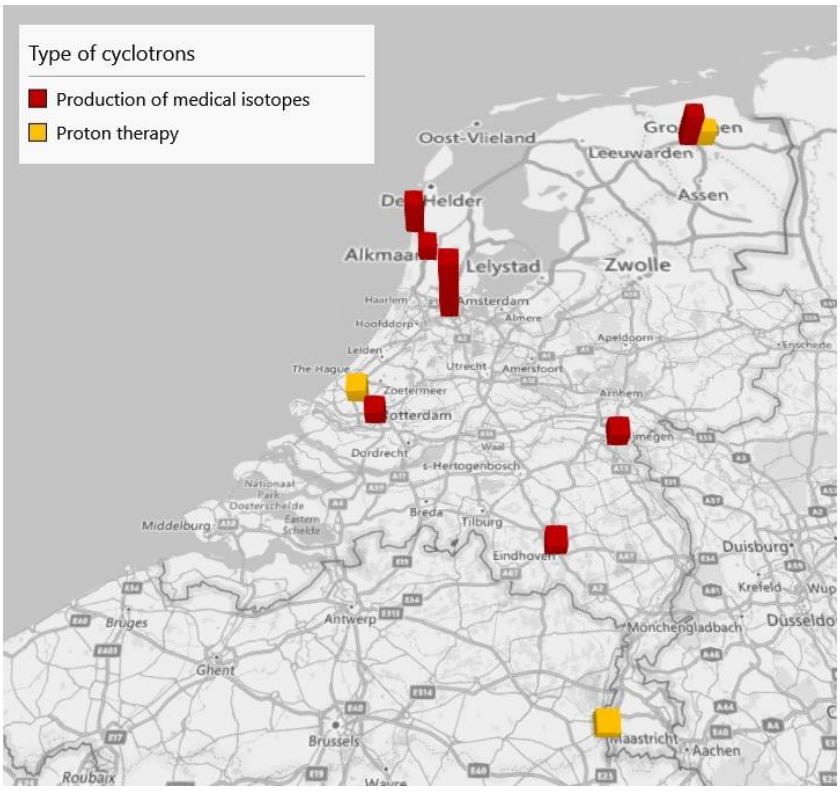
Source: IAEA - Database of Cyclotrons for Radionuclide Production and KEW licenses of organisations, complemented with information from interviews and desk research

The medical cyclotrons in the Netherlands mainly supply ^{18}F products. Radboud Translational Medicine (Nijmegen), Cyclotron Noordwest (Alkmaar) and BV Cyclotron VU (Amsterdam) have a larger portfolio of products: ^{13}N is produced in Nijmegen and Alkmaar, ^{11}C is produced in Nijmegen, and ^{89}Zr and ^{81}Rb/^{81m}Kr generators are produced in Amsterdam. The latter two are

produced exclusively for Perkin Elmer and Curium respectively[30] and are also exported. UMCG in Groningen produces mainly products for internal use and for clinical studies. Almost all products produced/supplied are used for PET tracers, all known products from these cyclotrons are used in diagnostics.

Cyclotrons are distributed across the country with most cyclotrons in the Randstad. This is also the highest populated part of the country. A map with the types and locations of cyclotrons is provided in Figure 9.

Figure 9 Map with cyclotrons in the Netherlands

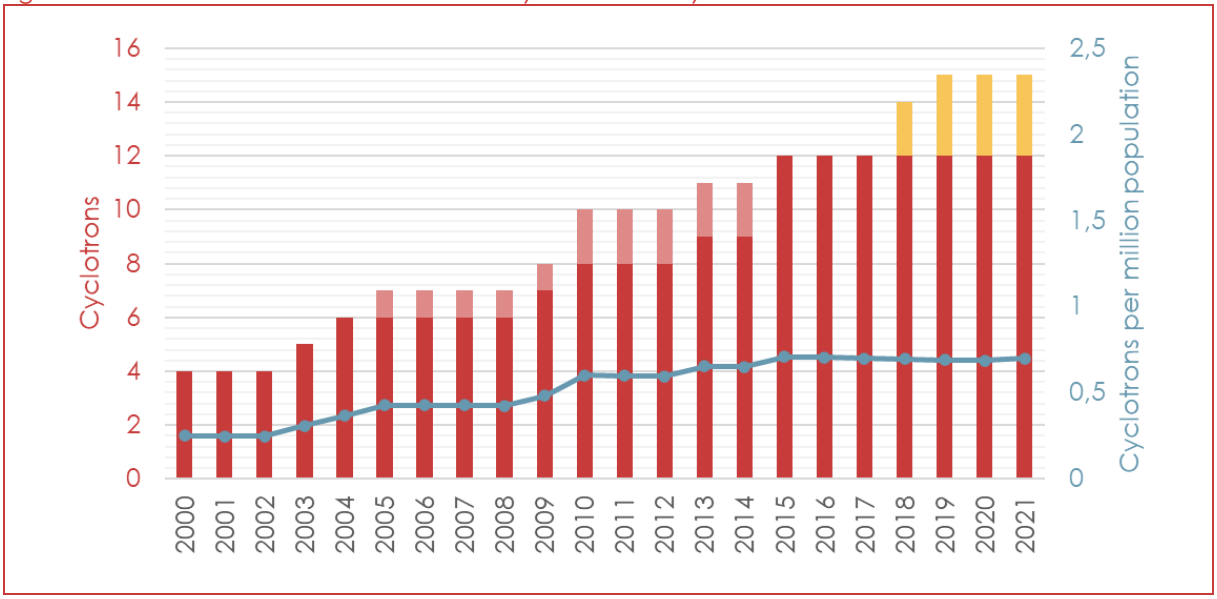


Technopolis Group (2022), based on data from Table 5 – the bar height corresponds with number of cyclotrons

Over the past 20 years, the number of cyclotrons producing medical isotopes in the Netherlands has tripled (see Figure 10). This increasing trend is similar in size to the trend we observed in Denmark. This increase is in line with the increased use of PET in the Netherlands (see discussion in section 2.3).

[30] BV Cyclotron VU (2022). Website: https://www.cyclotron.nl/.

Figure 10 Evolution of the number and density of medical cyclotrons in the Netherlands



Source: Table 5 and World Bank population statistics, note: in yellow cyclotrons used for proton therapy; the AGOR cyclotron (used for scientific research only) is not included in this data

The Netherlands and Denmark currently have both 12 cyclotrons installed that are used for the production of medical isotopes. The Netherlands has more (3) cyclotrons for proton therapy as compared to Denmark (1). Denmark has however a three times higher density of medical cyclotrons per million population than the Netherlands (2.2/mhab versus 0.7/mhab). This difference can be explained by the fact that the total land area of Denmark and the Netherlands is roughly equal[31], while the population size of the Netherlands is three times higher than in Denmark[32]. To cover the whole country with an efficient supply of cyclotron-produced medical isotopes (i.e. not too long transport distances), Denmark thus needs a similar number of cyclotrons as the Netherlands to ensure patient access to these kinds of treatments. Given the differences in population size, the Netherlands likely needs to produce larger volumes (more activity) of medical isotopes than Denmark – suggesting a more intensive use of the installed production capacity.

3.2 Needed investments in cyclotron capacity in the Denmark scenario

In the Denmark scenario, the current installed cyclotron capacity would remain. The main difference with the Denmark situation would then be the cyclotron density per million population. The cyclotron density per million population in is Denmark three times higher than in the Netherlands. This **higher density of cyclotrons does not necessarily lead to better access to cyclotron-produced isotopes and should thus not be an aim per se**.

The current density and number of cyclotrons in the Netherlands is according to interviewees sufficient to supply the 50+ Dutch hospitals that have PET scanners with the isotopes/tracers they need. The main products that are supplied are ^{18}F tracers which are distributed in the Netherlands across a 2h transport radius from the cyclotron site. With 2h driving time from

[31] The land area of Denmark is 42,933 km^2, while the land area of the Netherlands is 41,543 km^2.

[32] The population size of Denmark is 5.84 million, while the population size of the Netherlands is 17,18 million in 2021 according to the national statistical bureaus.

Amsterdam, Eindhoven, Petten and Groningen (those who supply nationally) the Netherlands can be fully covered. Only with increasing demand, additional cyclotrons may be needed.

Given the commercial nature of the medical isotope market, **one may expect that with sustained increased demand, additional supply capacity will be installed to meet demand**. The investments for installing an additional cyclotron within an existing production environment are commercially viable according to interviewees. Table 6 provides an overview of the estimated costs for such investments.

Table 6 Estimated costs for cyclotrons and full production environment

Type of cyclotron	Estimated cost of a cyclotron	Typical CAPEX range for full production environment
Cyclotrons with energies <20 MeV: small/medium medical cyclotrons	€1m-€2m	~€10m
Cyclotron with energies >20 MeV: medium/large medical cyclotrons	€5m-€10m	€20m-€30m

Source: NucAdvisor (2021), RIVM (2009) and figures provided in interviews

The cyclotrons currently installed in the Netherlands have received limited public funding. Most are commercially funded, funded by universities, or received some public funding according to interviewees. BV Cyclotron VU, AccTec BV and Curium are fully commercial suppliers of diagnostic radiopharmaceuticals, most of the other suppliers are part of a hospital and produce primarily for in-hospital or regional use.

The medical isotopes produced in cyclotrons in Denmark and the Netherlands does not differ much. Only a few additional isotopes are produced in small quantities in Denmark (for example ^{211}At). Certainly, no reactor-produced medical isotopes are routinely replaced in healthcare by cyclotron-produced medical isotopes due to the high density of cyclotrons in Denmark. The fairly small difference in isotopes produced does not signal a need for additional investments in cyclotrons in the Netherlands.

We foresee only two situations in which additional investments in medical cyclotrons could be relevant in a Denmark scenario and would result in an increased density of cyclotrons per million population:

- **A significant increase in PET use, increasing the demand for cyclotron-produced PET isotopes (situation B)**: the expectation is that the use of PET will increase in coming years[33], resulting in a higher demand for cyclotron-produced PET isotopes. NucAdvisor (2021) reports an increase of 20%-50% for ^{18}F, the most used PET isotope, in 2040. Such a high increase would require an increase in the number of cyclotrons in the Netherlands.
- **A political drive to invest in producing a wider variety of medical isotopes in cyclotrons (situation C)**: this could be a political response to a foreseen unstable reactor-based supply chain in the future, but insufficient to provide the wide variety of medical isotopes that can be produced by nuclear reactors.[34] This especially provides no solution to neutron activated medical isotopes (esp. for therapeutic purposes), such as ^{177}Lu. Canada has ventured this

[33] Pallas (2021). Beating Cancer with Isotopes. Presentation.; RIVM (2017). Productie en gebruik van medische radio-isotopen in Nederland.; various interviews; increased demand of 20%-50% for ^{18}F expected in in 2040 by NucAdvisor (2021).

[34] RIVM (2019). Marktontwikkeling en leveringszekerheid voor medische radionucliden; NucAdvisor (2021). Co-ordinated Approach to the Development and Supply of Radionuclides in the EU. European Commission.

path to invest in projects to produce ^{99m}Tc with cyclotrons. Also, some other medical isotopes, potentially interesting but still under research or not yet industrialised, such as ^{225}Ac, ^{67}Cu, ^{186}Re, ^{223}Ra and ^{211}At could in principle be produced in cyclotrons.[35] This will require innovation and is not yet considered interesting by any of the current cyclotron operators in the Netherlands and Denmark according to our interviewees. So far, such initiatives have been based on political or innovation drivers only.

In Table 7 we provide estimates for investment costs for three situations that would require an increased installed base of cyclotrons in the Netherlands and thus a higher density[36]. We consider **aiming for a similar high density of cyclotrons as in Denmark (situation A) not a realistic situation**: this would result in overcapacity even with projected increases in demand for PET isotopes. The other situations are linked to the two situations described above. In situation B this would not require any public investments as **likely the market will accommodate increased demand**. Situation C would require public investments as this is based on a political drive and not considered economically interesting so far.

Table 7 Rough estimates of investment costs for additional cyclotrons in the Netherlands

Situations	A. Investments needed to obtain a similar cyclotron density as Denmark	B. Investments needed to sustain increased demand for PET isotopes	C. Investments needed to produce a wider variety of medical isotopes in cyclotrons, esp. ^{99m}Tc
Additional cyclotrons	25-26 (most <20 MeV)	2-6 (<20 MeV)	3-6 (dedicated, ~20 MeV)[37]
Estimated additional investments (range)	€250m-€350m	€10m-€60m	€60m-€120m
Assessment	This is not realistic nor needed (overcapacity); independent on installed reactor base	Likely to be covered by the market; independent on installed reactor base	Economically not yet interesting; politically driven when sufficient installed reactor base is lacking

Assessment by Technopolis Group

3.3 Implications for nuclear medicine and security of supply

A Denmark scenario would not necessarily have implications for nuclear medicine and the security of supply in the Netherlands, provided that other foreign suppliers will fill the gap of the HFR. In that situation, hospitals will still be supplied with the necessary medical isotopes for diagnostics and therapy. However, recent European studies[38] have shown that **there is a need for additional reactor capacity to secure the European supply of medical isotopes, especially therapeutic medical isotopes**. The supply chain for reactor-produced medical isotopes is fragile with most European research reactors reaching the end of their lifetime in less than 20 years. There is uncertainty about planned new-build production capacity, both in terms of

[35] NucAdvisor (2021). Co-ordinated Approach to the Development and Supply of Radionuclides in the EU. European Commission; Technopolis Group (2021). Study on sustainable and resilient supply of medical radioisotopes in the EU: Therapeutic Radionuclides. JRC.

[36] Given that the Dutch population growth until 2040 is expected to be about 12% according to CBS: https://www.cbs.nl/en-gb/news/2021/50/forecast-population-growth-picks-up-again.

[37] H. Van der Keur (2014). Pallasreactor of deeltjesversnellers? De toekomst van medische isotopenproductie in Nederland. LAKA; NRG en Pallas (2014). De ontwikkelingen bij NRG, de markt voor medische isotopen en het vooruitzicht op Pallas; this range fits 1/28 of the number of cyclotrons that NucAdvisor (2021) estimates for Europe.

[38] NucAdvisor (2021). Co-ordinated Approach to the Development and Supply of Radionuclides in the EU. European Commission; Technopolis Group (2021). Study on sustainable and resilient supply of medical radioisotopes in the EU: Therapeutic Radionuclides. JRC.

timing as well as the variety and quantity of medical isotopes produced. It is therefore not obvious that a foreign supplier will fill the gap of the HFR within a suitable timeframe.

In case the current supply of the HFR will not be compensated by foreign supply, **effects on nuclear medicine and the security of supply will likely emerge beyond the next decade** This would hold not only for the Netherlands but also for other European countries, including Denmark. Following NucAdvisor (2021), in the best case, most diagnostic medical isotopes can be supplied by Dutch cyclotrons, new initiatives such as SHINE[39] and other foreign suppliers. For therapeutic medical isotopes, the Netherlands may be dependent on non-EU supply, although for several therapeutic medical isotopes such as ^{177}Lu this will likely be an issue[40]. In the worst case the Netherlands (and other countries globally), will experience shortages of ^{99m}Tc and several therapeutic medical isotopes. This will directly influence the availability of various treatments (mainly for cancer) to patients and likely (assuming normal market mechanisms) increased prices for medical isotopes.

In terms of innovation, the Netherlands currently has a nuclear knowledge infrastructure in which almost all parts of the nuclear supply chain are covered, although with only a limited number of players.[41] Innovation in nuclear medicine occurs at the hospital level (e.g. development and testing of new pharmaceuticals, therapies, and diagnostic procedures often through clinical trials) as well as at the level of irradiation facilities. The FIELD-LAB in Petten[42], and the research and production organisations surrounding the HFR, contribute to the development of new reactor-produced medical isotopes. **Without a research reactor, many innovations at the level of irradiation are hard to achieve** and will likely be limited to the smaller spectrum of medical isotopes that can be produced in cyclotrons. Collaborations between nuclear medicine professionals and such high flux irradiators (i.e. research reactors), for instance within the FIELD-LAB, will be hard to continue. To a much smaller extent, this may also affect research and innovation more downstream among nuclear medicine professions – although this is often very much international, less dependent on medical isotope suppliers and at the level of pharmaceuticals. At the same time, innovation and **R&D in the production of medical isotopes with cyclotrons may see an increase, although this field is likely more competitive** due to the higher number of institutions worldwide having access to cyclotrons. Innovations in this field in Denmark serve as an example.

One of the main risks of a Denmark scenario for innovation is the loss of expertise, businesses, and jobs. This will also affect the position of the Netherlands in this R&D domain. Without a nuclear research reactor, **the perspective of organisations and people with expertise in developing reactor-produced medical isotopes will significantly reduce**. Perhaps some of this nuclear expertise will move abroad or to the energy sector – given the ambitions of the newly installed Cabinet to build new nuclear power plants[43]. Some of the expertise may venture into medical isotope production with cyclotrons, although it is unclear how much could be absorbed by this industry segment.

---

[39] SHINE (2022). Wat is SHINE? Hoe Werkt SHINE? | SHINE Nederland (shinefusion.com).

[40] Technopolis Group (2021). Study on sustainable and resilient supply of medical radioisotopes in the EU: Therapeutic Radionuclides. JRC.

[41] Technopolis Group (2016). Nucleaire kennisinfrastructuur in Nederland. Inventarisatie en relatie met publieke belangen.

[42] See: https://www.advancingnuclearmedicine.com/field-lab

[43] Coalitieakkoord (2021). 'Omzien naar elkaar, vooruitkijken naar de toekomst'

3.3.1 *Overview of pros and cons*

Based on the issues discussed above, Table 8 presents an overview of the main pros and cons of the application of the Danish cyclotron network scenario in the Netherlands.

Table 8 Pros and cons of application of Danish cyclotron network scenario in the Netherlands

Pros	**Notes**
1. Increased production capacity of PET diagnostic isotopes in the Netherlands. 2. Higher PET screening capacity in the country. 3. Improved PET diagnostic capacity may lead to improved (early) diagnosis and overall improved patient outcomes. 4. Decreased radioactive waste production (as compared to reactor-produced waste). Less long-lived waste production. 5. Improved capacity for research and development of novel cyclotron-based radioisotope production. 6. Less investments would be needed than for a new nuclear research reactor.	(1)-(3): The gains are dependent on the availability of PET scanners in hospitals. To realise the full potential of the gains, the number of PET scanners in the country should increase proportionately to the increase in PET isotope production in (new) cyclotrons or vice versa. (5): For improved research and development outcomes, higher energy beam cyclotrons would need to be installed.
Cons	**Notes**
1. No change in the reliance on reactor-based isotopes for SPECT diagnostics and (esp.) therapeutic purposes. 2. Increased need for trained personnel needed to operate the (new) cyclotrons and associated facilities. 3. Potentially weakened supply chain of SPECT and therapeutic isotopes in the Netherlands. 4. Potential disruption in the supply chain of SPECT and therapeutic isotopes in Europe/globally. 5. Negative implications for personnel of the HFR and businesses that rely on it. 6. Threat to the sustainability of groups working in research and innovation of reactor-based technologies In the Netherlands.	(3)-(6): This would be the case shall the HFR be decommissioned without replacement in favour of a cyclotron-only production in the Netherlands.

Technopolis Group (2022)

4 Conclusions and Recommendations

4.1 Main conclusions

Based on a comparative study between medical isotope production with cyclotrons in Denmark and the Netherland, our main conclusions are:

- **The cyclotron networks in Denmark and the Netherlands are different, but similar in size and both sufficient for the national supply of PET isotopes**. There is no need for investments in additional cyclotrons in the Netherlands, unless one would wish to produce a wider variety of medical isotopes with cyclotrons.
- **A situation such as in Denmark, in which medical isotopes are produced in cyclotrons only, is not a full alternative for a new nuclear research reactor for medical isotope production**. Cyclotrons can primarily produce PET isotopes (although some other isotopes are possible) and will require other production technologies for various other medically important isotopes, primarily those for SPECT and radionuclide therapy. A nuclear research reactor could produce a wider variety of medical isotopes, but still requires a cyclotron network to produce short-lived isotopes as is currently the case in the Netherlands.
- **Cyclotron-only production of medical isotopes (i.e. no Dutch research reactor) will make the Netherlands more dependent on foreign supply for various medical isotopes, as is the case in Denmark**. Given the need for additional reactor capacity to secure European supply of medical isotopes, this will likely result in unstable security of supply of various medical isotopes in the Netherlands as well beyond the next decade. It will also affect the position and industry of the Netherlands in medical isotope production. New national initiatives such as SHINE could provide some national supply of primarily technetium-99m/molybdenum-99 (for SPECT) in absence of Pallas and next to a cyclotron-network.

4.2 Specific conclusions

Our specific conclusions directly relate to the research questions (RQ) of this study as listed in Appendix C.

4.2.1 Specific conclusions related to the situation in Denmark

- The number of medical cyclotrons installed in the Netherlands is equal to Denmark (both 12 medical cyclotrons) and equally sufficient to supply the installed base of PET scanners in the country. [RQA]
- The high density of cyclotrons in Denmark is a result of its regional healthcare system and geography. Although a lower population size, Denmark needs a similar number of cyclotrons as the Netherlands to ensure an efficient supply of short-lived PET isotopes across the country. [RQB]
- Denmark has never aimed for self-sufficiency in medical isotope production with its cyclotron capacity, as cyclotrons cannot produce all used medical isotopes. Policy has only aimed for improved cancer care, resulting in more PET scanners and thus more cyclotrons to provide the required short-lived PET isotopes. [RQC1]
- For non-cyclotron-produced isotopes, Denmark fully relies on foreign supply. Especially for therapeutic purposes, isotopes are imported from abroad. [RQC2]
- There has been little substitution of reactor-produced medical isotopes with cyclotron-produced medical isotopes. Only during the Molybdenum/Technetium Crises to a small extent substitution for ^{99m}Tc has occurred for some diagnoses under temporal approval, although this did not sustain beyond the crises due to costs and regulation. [RQC3]

- Denmark has until now not experienced significant disruptions in the foreign supply of medical isotopes. However, several Danish interviewees have expressed concern about the unclarity regarding Pallas, as this may affect the sustainability of supply in the future. [RQD2]
- There is no (national) mitigation strategy for shortages in medical isotopes in Denmark. Shortages are solved ad-hoc, between hospitals and/or by healthcare regions. For cyclotron-produced medical isotopes, this means transportation from one hospital/cyclotron centre to the other. For reactor-produced medical isotopes solutions are less obvious, but for diagnostics this may include replacing SPECT with PET where possible. [RQD2]
- Denmark has never considered producing technetium-99m (^{99m}Tc) with cyclotrons (like in Canada), due to practical, regulatory, and economic reasons. [RQD2]

4.2.2 Specific conclusions related to the Netherlands

- For the Netherlands, it would only to some extent be possible to change the current clinical use of medical isotopes towards more use/dependency on cyclotron-produced medical isotopes. This is possible for diagnostics by replacing SPECT with PET for various diagnostic procedures (where possible), which is already an ongoing trend for many years now. [RQE1]
- For radionuclide therapy, no alternatives to reactor-produced medical isotopes are currently available in sufficient amounts. Only very few therapeutic medical isotopes can be produced in cyclotrons at all and much of that is still in the research phase (far from being marketed). [RQE1]
- A Denmark scenario, in which the Netherlands would have only cyclotrons to produce medical isotopes, would not require much change. Currently, the Netherlands has sufficient cyclotron capacity to meet the current demand for cyclotron-produced isotopes. [RQE2]
- Additional public investments would be needed should the Netherlands, unlike Denmark, would wish to produce a wider variety of medical isotopes with cyclotrons. It would require additional, medium-large sized cyclotrons and investments of up to €120m and still quite some innovation. [RQE2]
- Such cyclotrons could potentially replace a few of the reactor-produced medical isotopes but would still require foreign supply or other solutions for many other medical isotopes (incl. most therapeutic medical isotopes). [RQE2]
- The advantages (+) and disadvantages (-) of having only (a high density of) cyclotrons to produce medical isotopes are related to costs (+), security of supply (-), waste (+), innovation (+/-), nuclear industry (-) and human capital (-). A summary of pros and cons is provided in Table 8. [RQE3]
- An up-to-date geographical overview of the Dutch nuclear knowledge infrastructure is provided in Appendix A. [RQF]

4.3 Key recommendations

Based on the findings in this study, we have three recommendations to the Ministry of Health, Welfare and Sport:

- **Invest only in cyclotron infrastructure if one wishes to promote innovation into alternative production routes for medical isotopes**. There seems to be no need for increasing the current installed cyclotron capacity (higher density) for the current demand for cyclotron-produced isotopes. Only if the aim is to foster innovation in novel cyclotron-produced

medical isotopes or to produce a wider variety of medical isotopes, additional investments are needed. This will likely not be picked up by the market.

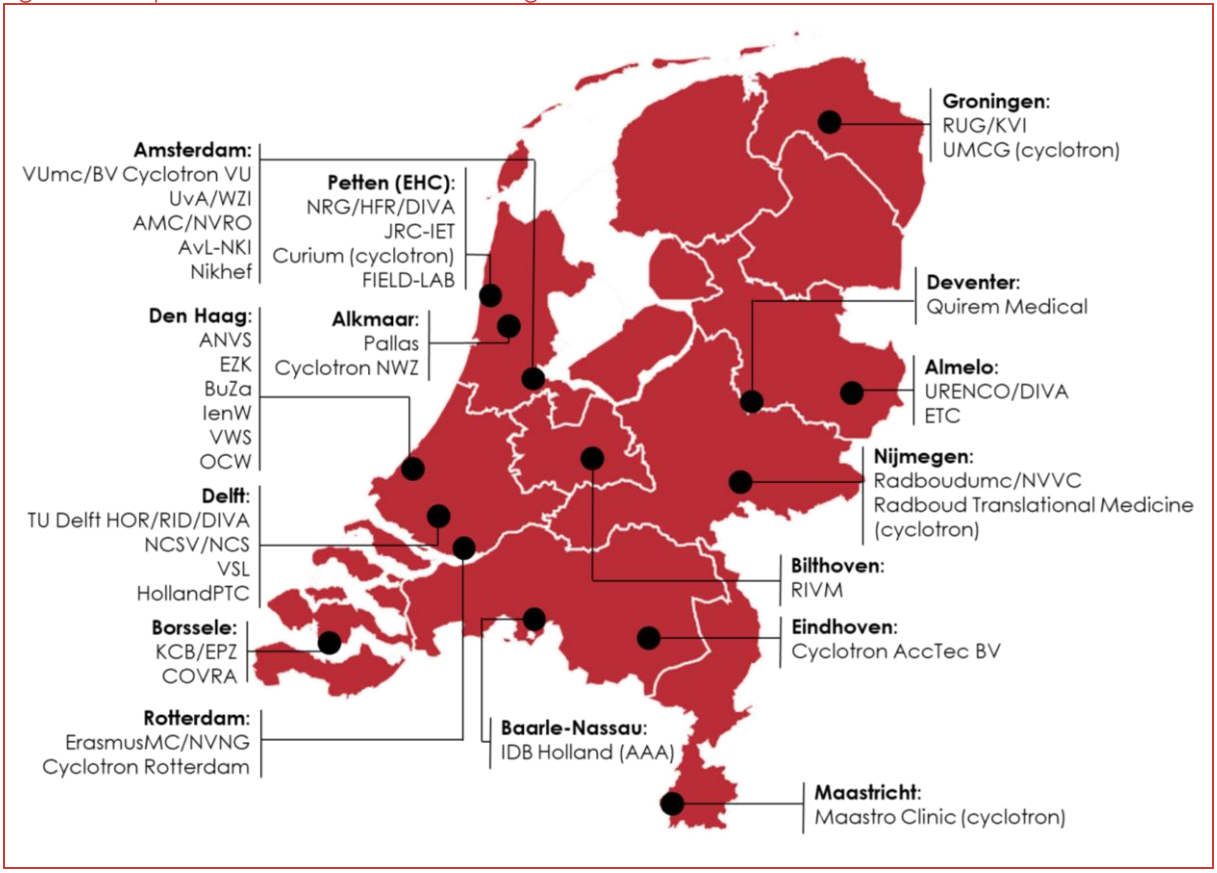
- **Keep an international perspective when making decisions for investments in medical isotope irradiation facilities**. Decisions in the Netherlands will affect the European (and international) supply of medical isotopes (esp. beyond 2030), and thus the supply in the Netherlands and Denmark. Falling back to only a cyclotron network in the Netherlands requires other initiatives in Europe to fill the gap of the HFR for various medical isotopes. Initiatives such as SHINE could possibly fill that gap partially.[44] Recent studies for the EC and JRC have highlighted the fragility of the current installed reactor capacity in Europe and the future uncertainties in new reactor capacity, creating risks for the sustainability of supply beyond the next decade.[45]
- **Focus on achieving improved access to PET diagnostics in the Netherlands based on patient needs.** PET scans are superior to SPECT because they allow for improved (early) diagnosis and ultimately lead to better patient outcomes**.** Denmark has promoted the use of PET as part of their Cancer Plans for these reasons. In addition, it will also reduce dependency on reactor-produced medical isotopes for diagnosis, which could be interesting when relying more on foreign supply.

[44] RIVM (2019). Marktontwikkeling en leveringszekerheid voor medische radionucliden.; SHINE (2021): What Is Molybdenum-99 (Mo-99)? - SHINE Technologies (shinefusion.com)

[45] Technopolis and NucAdvisor (2019); Technopolis Group (2021). Study on sustainable and resilient supply of medical radioisotopes in the EU: Therapeutic Radionuclides. JRC; NucAdvisor (2021). Co-ordinated Approach to the Development and Supply of Radionuclides in the EU. European Commission.

Appendix A Map of the Dutch nuclear knowledge infrastructure

Figure 11 Map of the Dutch nuclear knowledge infrastructure



Technopolis Group (2021), update from Technopolis Group (2016)[46]

Comments regarding cyclotrons in the Netherlands:

- Delft, Groningen, and Maastricht have a dedicated cyclotron for proton therapy. These cyclotrons are not used to produce medical isotopes, but to generate a proton beam for direct use in radiotherapy.

[46] Technopolis Group (2016). Nucleaire kennisinfrastructuur in Nederland. Inventarisatie en relatie met publieke belangen. Den Haag: Ministerie van Economische Zaken. Available from: https://www.tweedekamer.nl/kamerstukken/brieven_regering/detail?id=2016Z18757&did=2016D38573

Appendix B Overview of stakeholders and experts interviewed

Name	Organisation
Dr. Søren Baarsgaard Hansen	Aarhus University Hospital (DK)
Dr. Søren Hess	Danish Society for Clinical Physiology and Nuclear Medicine (DK)
Dr. Holger Jensen	Copenhagen University Hospital (DK)
Dr. Lars Thorbjørn Jensen	Herlev Hospital (DK)
Prof. Mikael Jensen	DTU Health Tech (DK)
Dr. Maria Vosjan	BV Cyclotron VU (NL)
Dr. Hanne Waltenburg	Danish Health Authority (DK)

Appendix C Research questions: relation to methods and report sections

#	Research question	Methods	Report section(s)
A	What is the cyclotron capacity in Denmark and the Netherlands?	• Desk study	• 2.1 • 3.1
B	What is a possible explanation for the difference in cyclotron capacity between Denmark and the Netherlands?	• Desk study • Interviews • Our expertise	• 2.4
C1	Has Denmark made a conscious choice to strengthen its self-sufficiency in medical isotopes with its cyclotron capacity?	• Desk study • Interviews	• 2.4
C2	To what extent does Denmark rely on foreign reactor-produced medical isotopes?	• Desk study • Interviews	• 2.2
C3	To what extent are reactor-produced medical isotopes being replaced by alternative cyclotron-produced medical isotopes in treatment and diagnostics in Denmark?	• Desk study • Interviews	• 2.3
D1	To what extent does Denmark experience shortages in the supply of (reactor-produced) medical isotopes?	• Desk study • Interviews	• 2.2
D2	How are these shortages mitigated in Denmark?	• Interviews	• 2.2 • 2.3
E1	To what extent is it feasible to change the current clinical use of medical isotopes in the Netherlands towards more use/dependency on cyclotron-produced medical isotopes, as is presumably the case in Denmark?	• Desk study • Interviews	• 3.2 • 3.3 • 4.1
E2	What would be needed to realise the change in E1 (including financially)?	• Desk study • Interviews • Our expertise	• 3.2
E3	What are the advantages and disadvantages of the change in E1 for current nuclear medicine practice in the Netherlands?	• Desk study • Interviews • Our expertise	• 3.3 • 3.4
F	What does the Dutch nuclear knowledge infrastructure look like geographically?	• Desk study	• 3.1 • Appendix A

technopolis
group

www.technopolis-group.com