

<http://www.rid.tudelft.nl>

# <sup>177</sup>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

## **<sup>177</sup>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 <sup>177</sup>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

## **<sup>177</sup>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 <sup>177</sup>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 <sup>177</sup>Lu productie?
- Hoe groot zal de productie capaciteit van <sup>177</sup>Lu zijn?
- Wat is het tijdspad binnen welke SHINE het geproduceerde <sup>177</sup>Lu naar de Europese markt kan brengen?
- In hoeverre, en op welke manier, is SHINE afhankelijk van reactoren voor hun productie van <sup>177</sup>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  $^{177}\text{Lu}$  via de verrijkte  $^{176}\text{Yb}$  productieroute gebruikmakend van SHINE verrijgings- 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 $^{177}\text{Lu}$ productie?

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

### Hoe groot zal de productie capaciteit van $^{177}\text{Lu}$ 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 $^{177}\text{Lu}$ 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  $^{177}\text{Lu}$  kan leveren voor de Europese markt. Gebruikmakend van de SHINE faciliteiten in Veendam zal  $^{177}\text{Lu}$  productie waarschijnlijk binnen 5 jaar na bedrijfsvoering mogelijk zijn.

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

Hoewel SHINE lage flux onderzoeksreactoren kan gebruiken voor hun  $^{177}\text{Lu}$  productieproces, zal de  $^{177}\text{Lu}$  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 $^{177}\text{Lu}$ op basis van SHINE-technologie zal zijn"

SHINE technologie, gebaseerd op de verrijking van Yb, door fusie in stand gehouden neutronenbestraling, en  $^{177}\text{Lu}$  scheiding en opzuivering (zie ANNEXES), heeft als voornaamste voordelen een hoge kwaliteit  $^{177}\text{Lu}$ , 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  $^{235}\text{U}$  te initiëren en in stand te houden (waarbij additionele vrije neutronen en splijtingsproducten worden geproduceerd). Het  $^{235}\text{U}$  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  $^{99}\text{Mo}$  worden direct gevormd door de splijting van  $^{235}\text{U}$  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  $^{177}\text{Lu}$ ) 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 $^{177}\text{Lu}$

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

#### 1. *De neutronenactivering van $^{176}\text{Lu}$ om $^{177}\text{Lu}$ te vormen.*

Het eindproduct is een mengsel van  $^{176}\text{Lu}$  target atomen, geproduceerd  $^{177}\text{Lu}$  (slechts een kleine fractie van de target  $^{176}\text{Lu}$  zal een neutron invangen), en een merkbare hoeveelheid  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  activiteit welke gecoproduceerd wordt in dit proces. Deze drie vormen van Lu ( $^{176}\text{Lu}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{177\text{m}}\text{Lu}$ ) 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  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  (halfwaardetijd ca. 160,5 dagen) in de verwerking van ziekenhuisafval, en de aanwezigheid van  $^{176}\text{Lu}$  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 $^{176}\text{Yb}$ , om $^{177}\text{Yb}$ te vormen, welke snel vervalt naar $^{177}\text{Lu}$*

Het eindproduct is een mengsel van  $^{176}\text{Yb}$  en  $^{177}\text{Lu}$ , het tussenproduct  $^{177}\text{Yb}$  vervalt (verdwijnt) binnen een paar uur (halfwaardetijd is 1,9 uur), en vrijwel geen  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  wordt gecoproduceerd. Het belangrijkste aandachtspunt in verdere processtappen is de scheiding van  $^{177}\text{Lu}$  en  $^{176}\text{Yb}$ ; het uiteindelijke product dat wordt verzonden is  $^{177}\text{Lu}$  zonder de aanwezigheid van een merkbare hoeveelheid  $^{176}\text{Yb}$  of  $^{177\text{m}}\text{Lu}$ , 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  $^{176}\text{Yb}$ , 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 $^{177}\text{Lu}$

De aanpak van SHINE voor de productie van  $^{177}\text{Lu}$  is door neutronenactivering van  $^{176}\text{Yb}$  (ANNEX 2, route 2, zie bovenstaand). Deze aanpak resulteert in principe in een hoge kwaliteit  $^{177}\text{Lu}$  (geschikt voor medische toepassingen) onafhankelijk van het aantal neutronen gebruikt in de activering van  $^{176}\text{Yb}$ : Alleen de *opbrengst* (geproduceerd aantal eenheden  $^{177}\text{Lu}$ ) 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  $^{176}\text{Yb}$  in het gebruikte Yb) en de scheidingsefficiëntie van  $^{177}\text{Lu}$  van het Yb target.

### 4. SHINE en de vraag naar $^{177}\text{Lu}$

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  $^{176}\text{Yb}$  niet als problematisch.

Targets (metaal > 99,5% verrijkt in  $^{176}\text{Yb}$ ) 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  $^{176}\text{Yb}$  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  $^{176}\text{Yb}$  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  $^{176}\text{Yb}$  target resulteert in minder geproduceerd  $^{177}\text{Yb}$  dan zou worden verwacht als zelfafscherming niet wordt meegenomen in de berekening: dit betekent dat de  $^{177}\text{Lu}$  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  $^{176}\text{Yb}$ . Gebruikte target afmetingen zijn 2 cm hoogte, 2 cm diameter, een dichtheid van  $6,57 \text{ g/cm}^3$  (wat een totale target massa van 41,3 g geeft), een werkzame doorsnede van 3 barn voor neutronenvangst, en een thermische neutronenflux van  $5 \cdot 10^{12} \text{ cm}^{-2}\text{sec}^{-1}$  (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  $^{176}\text{Yb}$  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  $^{177}\text{Lu}$  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 ( $^{176}\text{Yb}$  en  $^{177}\text{Yb}$ ) te scheiden van  $^{177}\text{Lu}$ . 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  $^{177}\text{Lu}$  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  $^{177}\text{Lu}$  te produceren. Het verlies van  $^{177}\text{Lu}$  in het gehele scheidingsproces is 35%, maar dit kan waarschijnlijk verbeterd worden in de toekomst. De terugwinning van het verrijkte  $^{176}\text{Yb}$  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  $^{177}\text{Lu}$  bij de uiteindelijke aankoop door ziekenhuizen of bedrijven beïnvloeden.

#### 10. Kwaliteit van het geproduceerde $^{177}\text{Lu}$

Het TU Delft team heeft de  $^{177}\text{Lu}$  productspecificaties ontvangen welke SHINE ook naar hun klanten stuurt. Deze specificaties laten zien dat de  $^{177}\text{Lu}$  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  $^{177}\text{Lu}$ , 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  $\mu\text{g}/\text{GBq}$ ). Hoewel SHINE dit  $^{177}\text{Lu}$  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 <sup>177</sup>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, verrijgingsprocedures en scheidingstechnologie als haalbaar geacht (zie ANNEX 15).

## 12. GMP opties

SHINE zal <sup>177</sup>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 <sup>177</sup>Lu gelicenseerd moet worden als API (Active Pharmaceutical Ingredient).

## 13. Verwerking en distributie van of reactor-geproduceerd <sup>177</sup>Lu, of SHINE-faciliteit geproduceerde <sup>177</sup>Lu door SHINE

Zowel het verrijgingsproces 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 <sup>177</sup>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 <sup>177</sup>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 mogelijkterwijs al gecontacteerd zijn.

## 14. Tijdslijnen

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 tijdslijn 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  $^{177}\text{Lu}$  als dosering voor een individuele patiënt (NUC 2021, zie ANNEX 4), een week bestrating, aangenomen dat één  $^{177}\text{Lu}$  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  $^{177}\text{Lu}$  product, volgt dat 22,8 GBq  $^{177}\text{Lu}$  moet worden geproduceerd direct na bestraling om één patiënten dosering te verkrijgen. Wanneer zelfafschermingseffecten worden meegenomen in de berekening, wordt deze vereiste hoeveelheid geproduceerd  $^{177}\text{Lu}$  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  $5 \cdot 10^{12} \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ , een 100 g Yb metaal target die voor 99,5% bestaat uit verrijkt  $^{176}\text{Yb}$ , 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 $^{177}\text{Lu}$ 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  $^{177}\text{Lu}$  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 $^{177}\text{Lu}$ 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  $^{177}\text{Lu}$  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  $^{177}\text{Lu}$ ?
- What will be the scale of the production of  $^{177}\text{Lu}$ ?
- What is the timeline (bandwidth) in which SHINE will be able to bring the produced  $^{177}\text{Lu}$  to the European market?
- In what sense and to what extent may SHINE Technologies depend on Reactor products in their production of  $^{177}\text{Lu}$ ?

### 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  $^{177}\text{Lu}$  from the enriched  $^{176}\text{Yb}$  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 $^{177}\text{Lu}$ ?

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  $^{177}\text{Lu}$ , which is essentially based on the irradiation of enriched  $^{176}\text{Yb}$  and subsequent separation of target  $^{176}\text{Yb}$  and product  $^{177}\text{Lu}$  (see ANNEX 2, route 2, and ANNEXES 1,3,5,9 for further details).

#### What will be the scale of the production of $^{177}\text{Lu}$ ?

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 $^{177}\text{Lu}$ 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  $^{177}\text{Lu}$  to the European market within two to three years. Using SHINE irradiation facilities,  $^{177}\text{Lu}$  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 $^{177}\text{Lu}$ ?

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

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

SHINE technology, based on Yb enrichment, fusion sustained neutron irradiation, and  $^{177}\text{Lu}$  separation and purification (see ANNEXES), has two main advantages: a high quality  $^{177}\text{Lu}$ , 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  $^{235}\text{U}$  (producing additional free neutrons and fission products), the  $^{235}\text{U}$  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  $^{99}\text{Mo}$ , are the direct products formed by the very fission of  $^{235}\text{U}$ , 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  $^{177}\text{Lu}$ ) 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 $^{177}\text{Lu}$

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

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

The end-product will be a mixture of  $^{176}\text{Lu}$  target atoms and product  $^{177}\text{Lu}$  (only a small fraction of the target  $^{176}\text{Lu}$  will capture a neutron), and a noticeable amount of  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  activity will be co-produced in the process, ultimately being part of the mixture. The three forms of Lu ( $^{176}\text{Lu}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{177\text{m}}\text{Lu}$ ) 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  $^{177\text{m}}\text{Lu}$  (half-life ca. 160.5 d) in the processing of hospital waste, and the presence of  $^{176}\text{Lu}$ , 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 $^{176}\text{Yb}$ , to form $^{177}\text{Yb}$ , that rapidly decays into $^{177}\text{Lu}$*

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

without appreciable mass of  $^{176}\text{Lu}$  or  $^{177\text{m}}\text{Lu}$ , 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  $^{176}\text{Yb}$ , 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 $^{177}\text{Lu}$

The SHINE approach in producing  $^{177}\text{Lu}$  is by neutron activation of  $^{176}\text{Yb}$  (ANNEX 2, route 2, see above). This approach dictates that, in principle,  $^{177}\text{Lu}$  is obtained in high quality (suitable for clinical use) irrespective of the number of neutrons used in the activation of  $^{176}\text{Yb}$ : Only the *yield* (produced units of  $^{177}\text{Lu}$ ) 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  $^{176}\text{Yb}$  in the used Yb), and the efficiency of the separation of  $^{177}\text{Lu}$  from target Yb.

### 4. SHINE and the demand of $^{177}\text{Lu}$

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  $^{176}\text{Yb}$  not to be a point of concern.

Targets (metal > 99.5 % enrichment in  $^{176}\text{Yb}$ ) 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  $^{176}\text{Yb}$  (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  $^{176}\text{Yb}$  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  $^{176}\text{Yb}$  target, results in less  $^{177}\text{Yb}$  produced than expected if self-shielding is not taken into account: this means that the yield of  $^{177}\text{Lu}$  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  $^{176}\text{Yb}$ . Target dimensions were assumed to be 2 cm height, 2 cm diameter, a density of  $6.57 \text{ g/cm}^3$  (which makes a target mass of 41.3 g), a 3 barn cross section for neutron capture, and thermal neutron flux of  $5.10^{12} \text{ cm}^{-2} \text{ sec}^{-1}$  (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 cylindrical volume rings towards the centre of the  $^{176}\text{Yb}$  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 ( $^{176}\text{Yb}$  and  $^{177}\text{Yb}$ ) from  $^{177}\text{Lu}$ . 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  $^{177}\text{Lu}$ , 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  $^{177}\text{Lu}$ . The loss of  $^{177}\text{Lu}$  in the total separation process is 35 %, but this can probably be improved in the future. The recovery of the enriched  $^{176}\text{Yb}$  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  $^{177}\text{Lu}$  to be sold to hospitals or companies.

#### 10. Quality of the produced $^{177}\text{Lu}$

The TU Delft team received the  $^{177}\text{Lu}$  product specifications sheet which SHINE also sends to their customers. These specifications show that the quality of  $^{177}\text{Lu}$  fulfils the requirements of the European Pharmacopeia (EP: e.g. minimum 99.9 % of the total radioactivity originates from the decay of  $^{177}\text{Lu}$ , 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  $\mu\text{g}/\text{GBq}$  respectively). Although SHINE produced this  $^{177}\text{Lu}$  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 $^{177}\text{Lu}$ 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  $^{177}\text{Lu}$  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  $^{177}\text{Lu}$  should also be licenced as API (Active Pharmaceutical Ingredient).

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

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  $^{177}\text{Lu}$  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  $^{177}\text{Lu}$  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  $^{177}\text{Lu}$  as individual patient dose (NUC 2021, see ANNEX 4), one week irradiation, assuming one  $^{177}\text{Lu}$  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  $^{177}\text{Lu}$  recovery, then it follows that 22.8 GBq of  $^{177}\text{Lu}$  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  $5 \cdot 10^{12} \text{ cm}^{-2}\text{s}^{-1}$ , a 100 g Yb metal target of 99.5 % enriched  $^{176}\text{Yb}$ , 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.