

Gyöngyi Kovács
är Erkkö professor i humanitär
logistik vid Hanken och projektledare
för EU-projektet Health Emergency
Response in Interconnected
Systems (HERoS).



Vaccin mot covid-19: Större produktionskapacitet och stabila leveranser är i huvudfokus

Coronavacciner har uppfunnits otroligt snabbt, och det ger hopp för epidemihantering. Men produktionen och distributionen ligger efter. Syftet med denna artikel är att ge en inblick i vaccinleveranskedjor och redovisa olika verktyg som kan användas för att försnabba vaccineringsprogrammen.

I början av denna pandemi hade ingen tänkt sig hur snabbt det skulle gå till att utveckla nya vacciner mot ett nytt virus. Läkemedelsforskningen har överträffat sig själv. Nu finns det hopp att epidemin kan hanteras och att vi snart återgår till det (nya) normala. Att det redan finns vacciner som är effektiva mot covid-19 är ett bra första steg. De nästa stegen är att massproducera, distribuera och de facto vaccinera befolkningen inte bara i Finland utan i hela världen.

Fast det finns mycket forskning om vaccinleveranskedjor överlag, fokuserar det sig på antingen redan etablerade vacciner eller nya vacciner för en snäv patientgrupp. Både covid-19 som sjukdom och alla vacciner mot det är dock nya, och det gäller att vaccinera samtidigt i hela världen.

Å andra sidan finns det redan nu ett flertal covid-19-vacciner i olika faser av klinisk prövning, licensiering och försäljningstillstånd i olika länder. I januari 2021 har världshälsoorganisationen WHO listat 15 vacciner som är ”under evaluering”; till och med april 2021 har Europeiska läkemedelsmyndigheten EMA gett villkorligt tillstånd till fyra av dem. Inom EU finns det ändå olika begränsningar för vem som kan få vilket av vaccinerna. Samtidigt har några EU-länder också gått in för att ge specialtillstånd till vis-

sa vacciner som EMA inte ännu har behandlat.

Varenda vaccin kommer med sina egna restriktioner uppströms och nedströms längs leveranskedjan. Men det finns också olika möjligheter och verktyg från *supply chain management* (SCM, styrning av leveranskedjor eller leverantörskedjor) som kunde tillämpas för att förse med covid-19-vaccineringsinsatsen.

”Att öka tillverkningskapaciteten är dock inte enkelt. Det gäller inte bara att hitta fabrikernas lokalisering, maskineri och kunnig personal, utan också att bygga fabriker, tillverka själva maskineriet, utbilda personal och certifiera tillverkningsprocesser på varje ställe.”

Utmaningar i covid-19-vaccinernas leveranskedjor

Alla de typiska utmaningarna av vaccinleveranskedjor kan också tillämpas på covid-19-vacciner: farmaceutiska regelverk och produktionskrav inklusive kvalitetssäkring och frågor om produkt-säkerhet; certifieringar som behövs i lagerhållning och materialhantering; säsonger som påverkar efterfrågan medan produktionen ska hållas stabil; samt frågor om prioritering och rättvisan i vaccinallokering (Comes et al., 2018; Duijzer et al., 2018).

Förutom det kan man i det stora hela sammanfatta den nuvarande situationen som ett matchningsproblem för den globala efterfrågan på covid-19-vacciner, som inte kan bemötas med den nuvarande *tillverkningskapaciteten*. Att öka tillverkningskapaciteten är dock inte enkelt. Det gäller inte bara att hitta fabrikernas lokalisering, maskineri och kunnig personal, utan också att bygga fabriker, tillverka själva maskineriet, utbilda personal och certifiera tillverkningsprocesser på varje ställe. Allt det tar sin tid.

Samtidigt är till exempel mRNA-teknologin så ny att det inte finns många som klarar av att ens

sätta upp sådana processer överlag. Redan i den nuvarande produktionen finns det problem med kvalitetssäkring. Vissa vacciner har kämpat med att hålla kvaliteten stabil, andra med att ens bemöta den mängden produkter som de redan har sålt till olika länder. Uppströms längs leveranskedjan finns det också brister i både produktionskvalitet som -kvantitet av till exempel lipida nanopartiklar, plasmider, enzymer, filter och till och med förpackningsmaterial, som påverkar vaccinproduktionen (Stewart, 2021).

Utmaningar nedströms består främst av *kylkedjan*, och antalet doser och deras intervall som behövs för ett visst covid-19-vaccin att vara effektivt. Fyra olika temperaturintervaller är relevanta inom covid-19-vaccinleveranskedjan: ultrakylkedjan (-80 – -60°C, t.ex. för Pfizer Biontechs vaccin), fryskejan (-25 – -15°C, t.ex. för Moderna) och kylkedjan (+2 – +8°C, t.ex. för Astra Zenecas vaccin) används för vacciner, medan den fjärde, kring -40°C, används till att tillverka, lagra och leverera råmaterial till covid-19-vacciner. De flesta andra vacciner kommer också med specifika krav på temperaturintervaller, och då måste till exempel vacciner med en levande ingrediens kylas men absolut inte frysas. Jämförelser finns också i livsmedelsindustrin där temperaturintervallerna -25 – -15°C och +2 – +8°C används mycket. Tack vare livsmedelsindustrin och dagligvaruhandeln finns det därför också kapacitet inom de två temperaturintervaller som kan användas för att hantera, lagra och leverera covid-19-vacciner. Ultrakylkedjan däremot förblir en stor utmaning.

Lastning och lossning är brytpunkter

Medan överträdelser av temperaturbegränsningar begränsar livsmedlens hållbarhet, är effekten av ett kylkedjebrott gällande vacciner att de blir osäkra och oanvändbara. Typiska brytpunkter för kylkedjor är lastning och lossning av fordon, intermodala operationer, rörelser inom lager och cross-dockning, förtullning och kvalitetskontroll. Komplexiteten i globala vaccinkylkedjor förvärras av frånvaron av standardiserad kylteknik (Comes et al. 2018) och olika infrastruktursystem. Särskilt opålitlig elförsörjning eller förseningar i sista milstransporterna kan vara hinder i låg- och medelinkomstländer.

Ultrakylkedjor reducerar alternativen i vaccinelveranskedjan, eftersom ultrakalla frysenheter för vaccinationscentra är knappa och ultrakall transport kräver aktiv plus passiv kylning, det vill säga frysenheter med bränsle- eller kraftcell samt torris. Torris, som konsumerar syre, regleras kraftigt i lufttransport. Ändå är lufttransport det föredragna transportsättet för vacciner, för att följa deras tidsbegränsningar under rörelse och samtidigt täcka maximalt avstånd från produktionsanläggningar.

Varje covid-19-vaccin har ytterligare begränsningar för olika temperaturintervall och deras tidsgränser under produktion i jämförelse med rörelse kontra materialhantering och slutlig användning. Stränga tidskomprimeringskrav från produktion till vaccination avgränsar antalet användbara noder och länkar i försörjningskedjan. Varje steg behöver detaljerad planering.

Även förpackningsstorleken av vacciner inverkar på möjliga kylbrott; till exempel paket med 1 000 doser som behöver ultrakylkedjan kräver stora vaccinationscentra med tillräcklig personal för säker administrering – fast man kan ifrågasätta hur det går att särskilja 1 000 patienter som inte heller ska smitta varandra. På plusidan finns det ett bra benchmark för ultrakylkedjor i vaccinelveranser då Strive-ebolavaccinen behövde samma slags kylning men ändå kunde levereras till de mest utmanande områdena (Jusu et al., 2018).

Störningar överbryggas med säkerhetslager

Vacciner som kräver två doser fördubblar kvantitetsbehovet – men fördubblingen av tillverknings- och leveransvolymerna är bara en del av lösningen. Det är intervallet för deras administration som dikterar produktions- och leveransscheman. Samma människor måste nås två gånger, och vaccinelveranskedjor med flera doser behöver stabila leveranser. Eventuella störningar i leveranstid eller kvantitet kan endast överbryggas med säkerhetslager. Samtidigt som man i Finland utvecklade metoder för att extrahera flera doser från en injektionsflaska, kom man till exempel i Belgien till slutsatsen att inte använda extra doser på grund av förutsägbarheten av framtida leveranser, eftersom antalet

extra doser i injektionsflaskor som levereras till den andra dosen är osäkert.

Ett flertal länder har också börjat experimentera med avvikelser från den rekommenderade tidpunkten av den andra dosen av olika vacciner för att öka flexibiliteten. När olika länder ändrar på sina tidsintervaller i vaccineringen bär det också konsekvenser för andra. I början av 2021 ändrade USA sitt vaccinationsprogram från att lagra andra doser av två doser-vacciner till direkt distribution utan att informera nyckelpartner, vilket fick dem att först avvisa nästa leverans, men sedan sakna exakt samma kvantiteter. Följaktligen placerades nya order, vilket resulterade i en global prishöjning vid sidan av en brist av leveranser av utlovade kvantiteter till andra länder (Norge, EU, etc.).

Å ena sidan ser ytterligare vaccinorder och specialtillstånd ut som att politikerna bryr sig om befolkningen, men samtidigt leder just det beteendet till högre priser och leveransavbrott, vilket äventyrar befolkningens hälsa. Istället är det koordinering och förutsägbara leveranser som minskar på kravet av säkerhetslager, utjämnar verksamheten och möjliggör den bästa planeringen av vaccineringsprogrammen.

Verktyg att försnabba vaccinelveranser

Eftersom produktionskapaciteten är den största flaskhalsen är tilläggskapacitet ett självklart val. Till skillnad från en omfördelning av intensivvårdspatienter över länder för utjämning av operationer (och hantering av vissa hälso- och sjukvårdssystem, Uimonen et al., 2020), kan en sådan omfördelning av vacciner inte lindra deras globala knapphet. Dessutom gynnar de många utmaningarna relaterade till kylkedjor regional produktion. Vissa vaccinproducenter har nått ut till anläggningar utanför sina egna fabriker för att öka produktionskapaciteten, fast med begränsad framgång.

Några avtal har uppnåtts, till exempel mellan Astra Zeneca och Serum Institute of India samt Siam Bioscience, och Pfizer Biontech med Sanofi och Novartis. En sådan *produktionsövergång* är smidigast hos läkemedelsföretag med samma slags teknik och kompetens som inte (ännu) producerar sina egna covid-19-vacciner. Men även liknande anläggningar behöver flera må-



nader för att återmontera sina produktionslinjer. Förutom att stimulera vaccinforskning och utveckling är det dags att utveckla incitament för att utöka tillverkningskapaciteten, till exempel genom förhandsköpsavtal, specifika lån (Europeiska kommissionen, 2021) eller bidrag och finansiering för företag att återmontera sina fabriker för detta ändamål (Government of Canada, 2020).

Hittills har tre huvudstrategier använts för att bemöta oförutsedda fluktuationer i vaccinleveranser:

1. Direktdistribution som maximerar antalet inympningar av första doser speciellt till de mest utsatta befolkningsgrupperna, men fördröjer den andra.
2. Stora (egna) säkerhetslager i samband med stora vaccinationscenter, ibland kombinerat med ett exportförbud av vacciner.
3. Avvaktan av vacciner som är lättare att ad-

ministrera och exempelvis inte behöver ultrakylkedjan.

Den sista strategin används särskilt för landsbygdsområden och även utvecklingsländer. Men alla dessa strategier bromsar vaccinationsinsatserna. En bättre förutsägbarhet vid leveranser kan minska behovet av säkerhetslager, bibehålla nödvändiga tidsintervall mellan doser och undvika frekvent omplanering av planerade leveranser. Detta kan uppnås med förhandsmeddelanden, bättre informationsflöden och förbättrad synlighet i leveranskedjan.

Ny samordning etableras

Koordineringen av vaccinationsprogram och -tillstånd är mycket efterlyst. EU har fått mycket kritik i bristen på samordning av beredskap och inköp av personlig skyddsutrustning (PPE) under den första vågen av covid-19-pandemin, som har lett till utökning av samordningsmekanismer

”Redan i den första vågen av pandemin har hälsovårdsförsörjningen drabbats av en flaskhals efter en annan; det gäller att ha alla element för vaccineringsprogrammet i skick för att det ska vara effektivt.”

med fokus på hälsovård. Därmed har RescEU engagerats i att försnabba PPE-leveranser och omfördela dem i olika EU-länder enligt behov. Nu ska en ny samordningsmekanism etableras inom hälsovård, det nya Hera. När det gäller covid-19-vacciner har Europeiska kommissionen varit mycket mera engagerad. Redan i forskningsfasen har ett flertal vacciner fått finansiering och samtidigt föravtal för inköp. Samtidigt koordinerar EMA deras licensering och försäljningstillstånd.

Ett annat samordnat program är Covax som bygger på samordningsmekanismer som har använts tidigare av humanitära organisationer. Covax började med att skaffa alla andra material som behövs till ett vaccineringsprogram (som sprutor, handskar osv.) för att försnabba verksamheten tills själva covid-19-vaccinerna kunde anskaffas. Enligt vaccinalliansen Gavis statistik (20.4.2021) har Covax levererat covid-19-vacciner till 118 länder. Covax första fokus på att köpa in sprutor, nål och handskar lyfter fram en annan viktig punkt om ömsesidiga beroenden av olika element i ett vaccineringsprogram. Redan i den första vågen av pandemin har hälsovårdsförsörjningen drabbats av en flaskhals efter en annan; det gäller att ha alla element för vaccineringsprogrammet i skick för att det ska vara effektivt.

Ett annat verktyg som ofta tillämpas i det humanitära sammanhanget är beredskapslager. Läkemedel och medicinsk utrustning inkluderas i många beredskapslager nationellt och internationellt (Das et al., 2019). Det finns även gemensamma beredskapslager mellan olika humanitära organisationer, som också kan inkludera vacciner. Dessa omfattar dock inte vacciner i testfaserna eller de som väntar på licenser och försäljningstillstånd – fast det är fullt möjligt att

förlevera vacciner till olika länder under den tiden. Det verktyget har använts för att förlevera Pfizer Biontech- och Moderna-vacciner till olika lager av vaccinationscenter i USA. Lagret aktiverades när FDA gav dem specialtillstånd för nödanvändning.

Denna strategi för förpositionering i kombination med parallell bearbetning av tillståndsprocessen minskade leveranstiderna betydligt och

”Inget hälsovårdssystem eller land har råd att vänta på specifika vacciner som kanske inte kräver vissa temperatur- eller doseringsintervall; snarare blir det en fråga om ökad robusthet och flexibilitet att förbereda sig för alla alternativ parallellt.”

påskyndade vaccindistributionen. Även om kvalitetskontroll kan komplicera frågor när det gäller en kvalificerad person som garanterar kvaliteten på var och en förpositionerad sats, genomfördes till exempel i Storbritannien satsvis kvalitetssäkring tillsammans med sats-specifika specialtillstånd. Överlag blir det en fråga om incitament till tillverkare och importörer att engagera sig i sådana beredskapslager i väntan på försäljningslicens. När samma tillverkare får specialtillstånd i andra länder är incitamentet dock mycket begränsat.

Slutsatser

Covid-19-vaccineringen har blivit ett lopp mot tiden, särskilt med hänsyn till de nya varianterna av sars-cov-2-viruset. Det är ett falskt hopp för alla hälso- och sjukvårdssystem att förlita sig på ett enda vaccin som skulle vara enklare att hantera. Inget hälsovårdssystem eller land har råd att vänta på specifika vacciner som kanske inte kräver vissa temperatur- eller doseringsintervall; snarare blir det en fråga om ökad robusthet och flexibilitet att förbereda sig för alla alternativ parallellt.

Så länge vaccinproduktionskapaciteten är det



Foto: Pond5

största hindret för vaccinationsprogram bör huvudfokus för att påskynda vaccinationer vara att (a) öka produktionskapaciteten; (b) öka synligheten i leveranskedjan och säkerställa förutsägbara, stabila leveranser, och (c) användningen av samordningsmekanismer vid upphandling, beredskap och förpositionering.

I väntan på covid-19-vacciner är den enda vägen framåt att avhålla viruset från att spridas. Det gäller fortfarande att testa, spåra och isolera patienter. Ju bättre det lyckas desto större är inverkan på ekonomin; om alla fall upptäcks och isoleras kan annan verksamhet fortskrida.

Källor

Comes T, Bergtora Sandvik K, Van de Walle B. Cold chains, interrupted: The use of technology and information for decisions that keep humanitarian vaccines cool, *Journal of Humanitarian Logistics and Supply Chain Management* 2018, 8(1):49-69.

Das, M., Singh, H., Girish Kumar, C.P., John, D., Panda, S. & Mehendale, S.M. (2019): Non-vaccine strategies for cholera prevention and control: India's preparedness for the global roadmap, *Vaccine*, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.010>

Duijzer LE, van Jaarsveld W, Dekker R. Literature review: The vaccine supply chain. *European Journal of Operational Research* 2018, 268(1):174-192.

European Commission. A united front to beat COVID-19. 2021, at https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/communication-united-front-beat-covid-19_en.pdf (2021-02-04)

Jusu MO, Glauser G, Seward JF, Bawoh M, Tempel J, Friend M, Littlefield D, Lahai M, Jalloh HM, Sesay AB, Caulker AF. Rapid Establishment of a Cold Chain Capacity of -60 C or Colder for the STRIVE Ebola Vaccine Trial During the Ebola Outbreak in Sierra Leone. *The Journal of Infectious Diseases* 2018, 18;217(suppl_1):S48-55.

Gavi, 20.4.2021. COVAX vaccine roll-out. <https://www.gavi.org/covax-vaccine-roll-out>

Government of Canada. COVID-19: Mobilizing industry to provide medical supplies, 2020, at <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/covid19-industry/mobilizing-medical-supplies.html#a2> (2021-02-04)

Stewart T, 2021. The 8-9 March "Global C19 Vaccine Supply Chain and Manufacturing Summit" – Efforts to Ramp Up Production, Current Thoughts on Trade, <https://currentthoughtsontrade.com/2021/03/12/the-8-9-march-global-c19-vaccine-supply-chain-and-manufacturing-summit-efforts-to-ramp-up-production/>, 20.4.2021

Uimonen T, Mulari M, Niemi A, Rissanen A, Nuutinen M, Riipi T, Väljä A, Karvinen S, Haavisto I, Leskelä R-L, Boersma K, de Vries M. D2.2 Healthcare system analysis. Health Emergency Response in Interconnected Systems 2020, at <https://www.heros-project.eu/output/deliverables/> (2021-02-04)