

Productie- en toeleveringsketens medische producten

Case studies – Eindrapportage

Opdrachtgever: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie

Rotterdam, september 2022



Productie- en toeleveringsketens medische producten

Case studies - Eindrapportage

Opdrachtgever: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Directie Geneesmiddelen en Medische Technologie

Wim Spit
Roel Peeters
Onno de Jong
Alexander Boisseau
Jelmer de Jong

Rotterdam, september 2022

Inhoudsopgave

| | |
|---|-----------|
| Voorwoord | 4 |
| Samenvatting | 5 |
| 1 Inleiding | 10 |
| 1.1 Achtergrond | 10 |
| 1.2 Doel en aanpak onderzoek | 11 |
| 1.3 Beperkingen | 12 |
| 1.4 Risico's en kwetsbaarheden voortkomend uit marktwerkingsaspecten | 13 |
| 1.5 Leeswijzer | 13 |
| 2 Geneesmiddelen en vaccin | 15 |
| 2.1 Welke cases? | 15 |
| 2.2 Beschrijving ketens | 15 |
| 2.2.1 Inleiding | 15 |
| 2.2.2 Productie- en toeleveringsketen: stappen en databronnen | 16 |
| 2.2.3 Algemeen beeld productieketen generieke geneesmiddelen | 18 |
| 2.2.4 Productie- en toeleveringsketen: innovatief geneesmiddel / vaccin | 21 |
| 2.3 Samengevat: risico's en kwetsbaarheden geneesmiddelen en vaccin | 22 |
| 2.4 Factsheets geneesmiddelen en vaccin | 23 |
| 2.4.1 Factsheet: Propofol | 23 |
| 2.4.2 Factsheet: Heparine | 26 |
| 2.4.3 Factsheet: Sartanen | 34 |
| 2.4.4 Factsheet: 5-Fluorouracil | 38 |
| 2.4.5 Factsheet: Diazepam | 39 |
| 2.4.6 Factsheet: Colistine (polymyxine E) | 41 |
| 2.4.7 Factsheet: Avelumab | 42 |
| 2.4.8 Factsheet: DTP-Vaccin (REVAXiS®) | 43 |
| 3 Medische hulpmiddelen | 46 |
| 3.1 Welke cases? | 46 |
| 3.2 Beschrijving ketens | 46 |
| 3.2.1 Inleiding | 46 |
| 3.2.2 Persoonlijke beschermingsmiddel waarvan de zorg afhankelijk is | 48 |
| 3.2.3 Medische gebruiksartikelen | 49 |
| 3.2.4 Medische apparatuur | 51 |
| 3.3 Risico's en kwetsbaarheden, oorzaken | 53 |
| 3.4 Factsheets medische hulpmiddelen | 57 |
| 3.4.1 Factsheet: Medische handschoenen | 57 |
| 3.4.2 Factsheet: Spuiten en naalden | 61 |
| 3.4.3 Factsheet: Pacemakers | 65 |
| 3.4.4 Factsheet: Stent | 71 |
| 3.4.5 Factsheet: Pipetpunten | 72 |
| 3.4.6 Factsheet: Hechtdraad | 76 |
| 3.4.7 Factsheet: Slaapapneu beademingsapparatuur | 79 |
| 3.4.8 Factsheet: Hemodialysemachine | 83 |

Inhoudsopgave

| | | |
|-------|---|----|
| 3.4.9 | Factsheet: Insulinepomp | 85 |
| 4 | Logistieke ketens farma en hulpmiddelen | 88 |
| 4.1 | Onderscheid normale tijden en tijden van crisis | 88 |
| 4.2 | Opgehaalde inzichten farmalogistiek in tijden van corona en handelingsperspectieven | 89 |
| 5 | Generieke risico's en kwetsbaarheden en mogelijke maatregelen | 90 |
| 5.1 | Inleiding | 90 |
| 5.2 | Risico's in productie- en toeleveringsketens, mogelijke maatregelen | 90 |

Voorwoord

Dit rapport gaat nader in op de productie- en toeleveringsketens van een 17-tal medische producten en beschrijft de risico's en kwetsbaarheden die hieruit voortkomen voor wat betreft de levering aan Nederlandse gebruikers. De beschrijving is grotendeels gebaseerd op openbaar beschikbare informatie, aangevuld met informatie die verkregen is in interviews van ruim 40 experts van uiteenlopende private partijen en (semi-)overheidspartijen. Op deze plaats willen we alle geïnterviewde experts hartelijk danken voor het delen van hun kennis en inzichten.

Namens de projectgroep,
Wim Spit, projectleider

Rotterdam, september 2022

Samenvatting

Aanleiding

Het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport is momenteel bezig met het ontwikkelen van beleid gericht op het verbeteren van de leveringszekerheid van medische producten. Ten behoeve van deze beleidsontwikkeling is op verzoek van het ministerie nader onderzoek gedaan naar de risico's en kwetsbaarheden in de productie- en toeleveringsketens van medische producten. Hiervoor zijn 17 cases geanalyseerd: (een of meerdere) geneesmiddelen, vaccins, persoonlijke beschermingsmiddelen, medische hulpmiddelen en medische apparatuur.

Gevolgde aanpak

Voor elk van deze producten is geïnventariseerd wat de specifieke kenmerken zijn van de productie- en leveringsketen en welke risico's en onzekerheden hieraan zijn verbonden voor de leveringszekerheid. Het gaat dan om het deel van de productie- en leveringsketen vanaf de productie van grondstoffen tot en met de oplevering van het eindproduct voor (en het vervoer) naar Nederland. Risico's en onzekerheden in het vervolg van de leverantieketen, tot aan de medische professional of patiënt, zijn niet verkend. Het onderzoek heeft zich dus niet gericht op de inkoop, distributie en marktwerkingsaspecten in Nederland.

De selectie van producten is zodanig vormgegeven dat er een zekere mate van spreiding is naar type producten en type leveringsproblematiek. De bevindingen geven daarmee een zo breed mogelijk beeld van de typen risico's en kwetsbaarheden die kunnen optreden, maar vanwege de wijze van selectie van producten is dit beeld niet noodzakelijkerwijs representatief voor de totale groep van medische producten op de Nederlandse markt. Oftewel, bepaalde gesignaleerde risico's of kwetsbaarheden kunnen in de totale groep minder of juist meer voorkomen dan in de gehanteerde selectie.

De beschrijving van de ketens is bijna volledig gebaseerd op publiek beschikbare informatie, waaronder diverse databestanden die door (semi-)overheidsinstanties in Nederland en de EU worden bijgehouden. De informatie die uit deze databestanden kan worden verkregen geeft een beperkt en onvolledig beeld, met name als het gaat om grondstoffen en hulpstoffen en geografische productielocaties hiervan. Aanvullend zijn voor een aantal producten verdiepende interviews gehouden met fabrikanten. Om meerdere redenen is de aanvullende informatie vanuit deze interviews beperkt geweest. Enerzijds is een deel van de informatie vertrouwelijk gedeeld, anderzijds is gebleken dat diverse gesprekspartners in Nederland geen aanvullende inzichten konden of wilden delen over risico's en kwetsbaarheden in de (internationale) productie- en toeleveringsketen.

Op basis van desk studie en interviews zijn risico's en kwetsbaarheden zo goed mogelijk in kaart gebracht. De uitkomsten hiervan worden in deze rapportage in individuele factsheets gepresenteerd. Vanwege de grote mate van diversiteit in de producten en de daarbij geïdentificeerde risico's en onzekerheden is het veelal niet mogelijk generieke conclusies te trekken die voor alle producten gelden. Om die reden presenteren we in deze samenvatting, naast enkele algemene conclusies, conclusies per deelgroep van producten.

Algemeen

Wereldwijd zijn de afgelopen decennia diverse tendensen opgetreden die grote invloed hebben gehad op de productie- en toeleveringsketens, zoals:

- Het just-in-time principe: leidend tot lage voorraden bij de producenten, van zowel eindproducten als, grondstoffen, hulpstoffen en onderdelen
- Globalisering van productie: door het wegvallen van handelsbelemmeringen werd productie in toenemende mate verschoven naar die landen waar dit tegen de laagste kosten kon plaatsvinden
- Specialisatie: in toenemende mate zijn landen zich gaan richten op die productie waarin ze een comparatief voordeel hadden ten opzichte van andere landen.

Deze tendensen zijn ook opgetreden in de productie van medische producten, zoals geneesmiddelen, medische gebruiksartikelen en medische apparatuur. Productielocaties zijn verschoven, grondstoffen en hulpstoffen vindt in toenemende mate van toeleveranciers betrokken, en steeds vaker dienen grondstoffen / onderdelen over grotere afstanden te worden betrokken. Het productieproces is hierdoor intrinsiek meer kwetsbaar geworden voor verstoringen omdat het ontbreken van een onderdeel (van één van de vele leveranciers) de productie al kan belemmeren. De langere aanvoerlijnen en lage voorraden maken dat verstoringen in productie, handel of transport direct worden gevoeld. Dit betekent dat risico's en kwetsbaarheden die in de productie- en toeleveringsketens van veel (consumenten)producten worden onderkend, ook voor medische producten gelden.

Risico's en kwetsbaarheden in ketens van geneesmiddelen/vaccin

De beschrijving van de productieketens voor geneesmiddelen en het vaccin laten de volgende risico's en kwetsbaarheden zien:

Grondstoffen, werkzame stoffen en hulpstoffen

Voor sommige producten is de grondstof een natuurlijk product, waarvan de kwaliteit kan variëren. Bij verontreiniging of inconsistenties in de kwaliteit van de grondstof kan de productie van het geneesmiddel in gevaar komen, waarmee ook tijdige levering van het eindproduct niet is gegarandeerd.

Bij de productie van generieke geneesmiddelen is er in het algemeen een grote mate van afhankelijkheid van toeleveranciers van werkzame stoffen die zich buiten Europa bevinden, hetgeen extra complicaties met zich kan brengen, bijvoorbeeld in geopolitieke of logistieke zin.

Productieproces

In geval van de onderzochte meer complexe producten hebben producenten vrijwel de gehele keten in eigen beheer. Dit betekent dat zij snel de gevolgen van problemen bij toelevering of productie kunnen overzien en hierop kunnen acteren. Het hebben van een noodplan voor dergelijke situaties kan helpen de gevolgen van problemen in toelevering of productie te mitigeren.

In geval van generieke medicijnen zijn er veelal meerdere aanbieders actief op de Nederlandse markt, waarvan sommige alleen handelaar zijn, en andere ook over eigen productiefaciliteiten beschikken. Veel van de producenten van generieke geneesmiddelen hebben productielocaties voor het eindproduct in Europa. Voor in ieder geval een van de onderzochte generieke geneesmiddelen worden tevens significante hoeveelheden van buiten Europa geïmporteerd. Het kan dan gaan om bijvoorbeeld de Verenigde Staten, Israël en India.

Risico's en kwetsbaarheden in ketens persoonlijk beschermingsmiddel

Grondstoffen

Het onderzochte persoonlijk beschermingsmiddel is een relatief eenvoudig product, gebaseerd op een enkele grondstof. De productie van deze grondstof is geografisch geconcentreerd, waardoor het lastig kan zijn om aanvoerlijnen zodanig te diversifiëren dat in crisissituatie ook voldoende voorraad van deze grondstof beschikbaar is.

Productieproces

Het geanalyseerde persoonlijke beschermingsmiddel kenmerkt zich door een relatief eenvoudig en ongespecialiseerd productieproces en een beperkt aantal benodigde grondstoffen. Het product leent zich uitstekend voor massaproductie. De productie concentreert zich op locaties met geografische nabijheid tot, of in ieder geval met ononderbroken beschikbaarheid van, de primaire grondstoffen en concurrentie vindt met name plaats op basis van kostenefficiëntie. Dit heeft tot gevolg dat de Nederlandse markt voor dit medische hulpmiddel afhankelijk is van productie in landen buiten de EU.

Risico's en kwetsbaarheden in ketens disposable medische gebruiksartikelen

De kenmerken van het productieproces van de geanalyseerde disposable medische gebruiksartikelen zijn vergelijkbaar met die van het persoonlijke beschermingsmiddel.¹ Het productieproces is beperkt in complexiteit en maakt gebruik van slechts een of enkele grondstoffen of componenten.

Productieproces

Disposable medische gebruiksartikelen moeten aan hoge niveaus van nauwkeurigheid voldoen. Vanwege de strenge kwaliteitseisen en veiligheidscertificaten spelen dure machines en technologische specialisatie een grotere rol in productieketens. Dit leidt er toe dat veel productieketens (deels) gevestigd zijn in Europa.

Een ander kenmerk van disposable medische gebruiksartikelen leidt juist tot toegenomen kwetsbaarheid in de keten. Ten opzichte van persoonlijke beschermingsmiddelen kennen de geanalyseerde medische gebruiksartikelen een grote mate van productdifferentiatie. Voor producenten is het dan ook relatief duur om elk van de mogelijke varianten in massa te produceren en in voorraad aan te houden.

Risico's en kwetsbaarheden medische apparatuur

Medische apparatuur bestaat doorgaans uit talloze grondstoffen en halffabricaten, waaronder zeldzame en geografisch geconcentreerde elementen. Het productieproces is geavanceerd en vereist specialistisch personeel. Door de vele onderdelen waar de apparaten uit bestaan is het productieproces complex en vindt transport in relatief kleine batches plaats.

Grondstoffen en halffabricaten

Een eerste kwetsbaarheid komt voort uit het feit dat de talrijke componenten waar medische apparatuur uit bestaat een geografisch gezien breed verspreide toeleveringsketen tot gevolg heeft. Evenals bij de andere productcategorieën moet de productie van medische apparatuur bij belemmeringen in de toeleveringsketen van onderdelen tijdelijk worden stilgezet. Echter, omdat het aantal componenten veelal een veelvoud is van de gebruikte componenten in gebruiksartikelen en

¹ De productie- en toeleverketens van medische gebruiksartikelen in de vorm van apparaten, zoals pacemakers, tonen in hun ketens en bijbehorende risico's en kwetsbaarheden meer gelijkenissen met medische apparatuur en worden daarom in het volgende kopje behandeld.

beschermingsmiddelen is het risico op belemmeringen hier navenant groter. Benodigde grondstoffen en halffabricaten zijn erg uiteenlopend en moeten niet zelden worden ingekocht uit meerdere continenten.

Dit heeft tot gevolg dat het lastig is voor producenten om controle te ontwikkelen op de volledig toeleveringsketen. Producten bestaan uit tientallen, soms zelfs honderden, onderdelen die in sommige gevallen ook *custom-made* moeten worden afgenomen. Het is voor producenten veelal beperkt mogelijk verticaal te integreren in de toeleveringsketens van ieder onderdeel – met name ook vanwege de benodigde specialisatie voor de productie van sommige componenten.

In sommige gevallen wordt in medische apparatuur gebruik gemaakt van schaarse grondstoffen, die slechts in een of enkele regio's wereldwijd gedolven worden. Dit creëert een directe afhankelijkheid van die regio('s) voor de productiemogelijkheden van producenten.

Productieproces

Andere kwetsbaarheden in de keten komen voort uit de complexe productieprocessen, die specialisatie en hoge mate van nauwkeurigheid vereisen. Europese regelgeving stelt strenge kwaliteitseisen om te voldoen aan veiligheidscertificaten. Daarnaast zijn de productieketens complex om op te zetten, omdat er zoveel verschillende partijen bij elkaar moeten worden gebracht voor elk van de onderdelen. Ook vereist het significante investeringen in termen van ontwikkelkosten van de apparatuur, zoals R&D uitgaven, en kosten voor het opzetten van een productielijn met de bijbehorende machines en mankracht. Als gevolg hiervan zijn er veelal maar enkele concurrerende leveranciers van een type medische apparatuur. In het geval van medische apparatuur speelt dus naast geografische concentratie van grondstoffen ook technologische specialisatie in de productie een grotere rol in productieketens.

Op de markt brengen van het product door de vergunninghouder

Er is een beperkt aantal producenten dat kan meedingen op een markt met zulke hoge instapkosten. In combinatie met de strikte kwaliteitseisen voor certificering waar deze producten aan moeten voldoen om in de EU op de markt gebracht te kunnen worden, zorgt dat voor een risico op onvoldoende importdiversificatie mogelijkheden om de Nederlandse markt te ondersteunen in tijden van aanbodbeperking of een toenemende vraag. Soms is apparatuur van andere leveranciers niet compatibel met de bestaande apparatuur en digitale infrastructuur. Deze 'lock-in' versterkt de diversificatiebeperkingen.

Logistiek

Het gegeven dat productie van medische producten veelal buiten Nederland plaatsvindt heeft tot gevolg dat er over langere afstand vervoer nodig is naar de gebruiker in Nederland. Afhankelijk van de te overbruggen route en afstand kan het dan gaan om wegvervoer, al dan niet in combinatie met maritiem vervoer en/of spoorvervoer. Vanwege de hoge kosten is luchtvracht vaak niet de optie die in reguliere situatie wordt gebruikt, al zijn de verhoudingen recentelijk – door het tekort aan containercapaciteit en de navenant hoge prijzen voor vervoer per container – wel enigszins verschoven.

Recente voorbeelden van verstoringen in maritieme en spoorcorridors hebben laten zien dat ook op dit punt in de keten sprake is van een risico c.q. kwetsbaarheid. Bij versperring van een traditionele route (Suez kanaal, vervoer van/via Oekraïne) dienen leveranciers uit te wijken naar alternatieven, welke in geval van lange afstandsvervoer beperkt zijn tot andere routes of modaliteiten. Eén van de mogelijke alternatieven, met name als het gaat om vitale producten, betreft dan luchtvracht. Gezien

de recente ontwikkelingen is luchtvracht meer in beeld gekomen als alternatief, waardoor ook de beperkingen in termen van vlootcapaciteit aan het licht zijn gekomen. Op termijn kan een beperkte vlootcapaciteit (en wellicht ook landingscapaciteit in Nederland) mogelijk een risico vormen voor de toeleveringsketen van het medische eindproducten aan de Nederlandse afnemer. In hoeverre dit het geval zou kunnen zijn dient echter nader te worden onderzocht.

1 Inleiding

1.1 Achtergrond

Het belang van leveringszekerheid van medische producten is met de COVID-19 pandemie voor een breed publiek duidelijk geworden. Niet alleen omdat de voorziening van ziekenhuizen en zorginstellingen gevaar liep als gevolg van de plotseling sterk gestegen vraag, maar ook omdat de productie van medische producten wereldwijd door tal van factoren (tijdelijk) werd belemmerd. Pandemie-beperkende maatregelen verstoorden zowel de productie, als de levering van grondstoffen én eindproducten. Echter, ook voordat er sprake was van een pandemie kwamen er al regelmatig tekorten voor van bepaalde medische producten.

Er zijn meerdere factoren die het bestaan van tekorten aan medische producten beïnvloeden. Dit kan worden geïllustreerd aan de hand van de situatie rond geneesmiddelen. De lidstaten van de Europese Unie onderscheiden de volgende typen onderliggende factoren voor tekorten aan geneesmiddelen²:

- Kwaliteit: onvoorziene problemen met de kwaliteit van werkzame stoffen (de zogenaamde Active Pharmaceutical Ingredients - APIs) of van eindproducten
- Productie: problemen met productiecapaciteit of met het voldoen aan de Good Manufacturing Practice (GMP) richtlijn³
- Regelgeving: niet voldoen aan voorwaarden voor markttoegang
- Veiligheid en werkzaamheid van geneesmiddelen
- Onvoorziene omstandigheden en natuurlijke rampen
- Onverwacht sterke toename in de vraag
- Distributieproblemen, inclusief logistieke problemen
- Commerciële overwegingen van fabrikanten, zoals het stoppen van productie door de fabrikant vanwege tekortschietende winstgevendheid.

Een recente studie voor de Europese Commissie laat zien dat het merendeel van de geneesmiddeltekorten in Europa kan worden gerelateerd aan productie- en kwaliteitsproblemen (51%), gevolgd door commerciële overwegingen (25%), onverwachte vraagtoename (9%) en distributieproblemen (8%).⁴ Productie- en leveringsproblemen zijn dus, ook los van de COVID-19 pandemie, grotendeels verantwoordelijk voor de tekorten aan geneesmiddelen.

Een belangrijke ontwikkeling daarbij is dat er in de afgelopen decennia veranderingen hebben plaatsgevonden in de productiestructuur van geneesmiddelen, waarbij veel meer dan voorheen gebruik wordt gemaakt van toelevering van ingrediënten door meerdere toeleveranciers, die verspreid over de wereld actief zijn.⁵ Een analyse van de Amerikaanse toezichthouder FDA uit 2019 laat het gevolg van deze globalisering goed zien. Uit deze analyse blijkt dat in 37% van de gevallen de licentiehouders van een geneesmiddel dat in de VS op de markt wordt gebracht gebruik

² Technopolis, Milieu & Ecorys, 2021, Future-proofing pharmaceutical legislation — study on medicine shortages, Final report. Studie uitgevoerd voor DG SANTE.

<https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2021/12/ec-report-details-eu-medicine-shortages-offers-pot>

De betreffende indeling is ontleend aan het Single Point of Contact (SPOC) netwerk van de European Medicines Agency - EMA- en de Heads of Medicines Agencies - HMA.

³ De Europese Good Manufacturing Practice-richtlijn geeft het wettelijk kader waaraan farmaceutische bedrijven moeten voldoen voor wat betreft de productie en kwaliteit van de geneesmiddelen. Het toezicht op de naleving van de richtlijn in is in Nederland in handen van de Inspectie van Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ).

⁴ Zie Technopolis, Milieu & Ecorys, 2021.

⁵ Zie onder meer: Dulleart e.a. (2021) An exploratory analysis of the Dutch pharmaceutical supply chain, Vrije Universiteit en TKI Dinalog, hoofdstuk 2; FDA, 2019 Drug Shortages Report, Updated February 21, 2020.

maakt van productiefaciliteiten in de VS voor wat betreft het eindproduct en dat in slechts 12% van de gevallen de werkzame stoffen (API's) uit de VS worden betrokken.⁶

| Regional Distribution of Facilities Manufacturing Finished Dosage Forms and Active Pharmaceutical Ingredients in 2018. | | |
|--|-----------------|-----------------|
| Region | FDF MANUFACTURE | API MANUFACTURE |
| Canada | 4% | 0% |
| China | 8% | 14% |
| EU | 18% | 31% |
| India | 24% | 31% |
| Latin America | 0% | 2% |
| Rest of World | 10% | 11% |
| USA | 37% | 12% |
| Total | 100% | 100% |

Table 1. For finished dosage forms (FDFs), the predominant overseas contributors were located in EU countries and India. For active pharmaceutical ingredients (APIs), the predominant overseas manufacturers were located in European Union countries, India, and China.²¹ (Percentages in table have been rounded.)

Bron: FDA, 2019.

Oftewel: het merendeel van de productie van de op de Amerikaanse markt verkochte geneesmiddelen is grotendeels afkomstig van productiefaciliteiten buiten die markt. Daar komt nog bij dat producten in toenemende mate door een beperkt aantal producenten worden gefabriceerd. Een recente studie toont aan dat voor 40% van de generieke geneesmiddelen in de VS er slechts één fabrikant is.⁷

Geneesmiddelen staan hierin niet op zichzelf. Ook voor tal van andere (medische) producten geldt dat er in toenemende mate gebruik wordt gemaakt van toeleveranciers van onderdelen en halffabricaten, die wijdverspreid zijn over de wereld. Deze grote mate van (geografische) spreiding van de productie maakt dat de leveringszekerheid van medische producten kwetsbaarder wordt voor leveringsproblemen bij de toeleveranciers, transportrestricties of belemmeringen van geopolitieke aard. Indien er tevens sprake is van productie van het eindproduct in het buitenland en/of van een beperkt aantal aanbieders worden deze kwetsbaarheden versterkt.

1.2 Doel en aanpak onderzoek

Tegen deze achtergrond bestaat er bij het ministerie van VWS behoefte aan een inventarisatie van de kwetsbaarheden en risico's in de productie- en toeleveringsketens van medische producten, en een beschrijving van de oorzaken hiervan. De analyse is gebaseerd op een 17-tal case studies van individuele producten: geneesmiddelen, een vaccin, persoonlijke beschermingsmiddelen, medische hulpmiddelen en medische apparatuur. Voor deze 17 producten is op basis van publieke informatie een beschrijving opgesteld van de productie- en toeleveringsketens. Voor een deel van deze producten zijn vervolgens interviews gehouden met leveranciers en experts bij (semi-)overheids-

⁶ FDA, 2019, 2019 Drug Shortages Report, Updated February 21, 2020.

⁷ Het percentage is in omzet gemeten. Zie: Conti, RM & E Berndt, 2019, Four Facts Concerning Competition in U.S. Generic Prescription Drug Markets, The National Bureau of Economic Research, NBER Working Paper No. 26194.

organisaties. Op basis van desk studies en interviews zijn risico's en kwetsbaarheden zo goed mogelijk in kaart gebracht. De uitkomsten hiervan worden in deze rapportage gepresenteerd.

1.3 Beperkingen

Voordat we de individuele producten beschrijven gaan we nader in op de beperkingen van het onderzoek.

Allereerst zijn onze bevindingen grotendeels gebaseerd op openbare informatie. Dat betekent dat we geen inzicht hebben in bedrijfsspecifieke informatie over toeleveranciers, contracten die zijn afgesloten etc., tenzij dergelijke informatie door de bedrijven in de interviews is gedeeld. Voor zover het gaat om bedrijfsgevoelige informatie is deze niet beschikbaar voor publicatie. In veel gevallen was deze informatie overigens niet beschikbaar.

Ten tweede bleek het lastig om in Nederland partijen te vinden die bereid c.q. in staat waren om inzicht te geven in de productie- en toeleveringsketens van individuele producten. De in Nederland werkzame personen van leveranciers van medische producten zijn veelal vooral gefocust op verkoop en public affairs, en zijn minder goed op de hoogte van de details van het productieproces. Het bleek dan ook vaak niet mogelijk om deze details boven water te krijgen. Overigens constateert de FDA dat het inzicht krijgen in de productie- en toeleveringsketens voor medicijnen niet eenvoudig is.⁸

Een derde beperking is ingegeven door de vraagstelling. De analyse beperkt zich tot de stappen die worden gezet tot en met de fabricage, vrijgifte, verpakking en labelen van het eindproduct. Het deel van de supply chain dat daarna volgt, dat wil zeggen de vraagkant en de aansluiting tussen vraag en aanbod, valt buiten de scope van deze analyse. Het onderzoek is derhalve beperkt tot de 'upstream supply chain' (zie navolgende illustratie van de supply chain voor geneesmiddelen, ontleend aan: Schondelmeyer et al, 2021).



Bron: Schondelmeyer et al, COVID-19: The CIDRAP viewpoint, 2021

Hiermee valt een deel van de risico's en kwetsbaarheden die in interviews naar boven zijn gekomen buiten de scope van dit onderzoek. Dergelijke factoren kunnen echter evenzeer een rol spelen als het gaat om leveringszekerheid van medische producten. Om deze reden gaan we in navolgende paragraaf eerst kort in op risico's en kwetsbaarheden die samenhangen met de marktwerking in Nederland, zoals die in de interviews zijn benoemd.⁹

⁸ In een recent onderzoek constateert de FDA dat er een gebrek is aan transparantie over de productie- en toeleveringsketen: *Purchasers of drugs, and intermediaries such as GPOs, generally have little or no information linking the drug products they buy, or contract for, with the specific sites where they were manufactured.* Bron: FDA, 2019 Drug Shortages Report, updated February 21, 2021, pagina 25. Te vinden via link: <https://www.fda.gov/media/131130/download>

⁹ In hun verkennende analyse van de supply chain van medicijnen besteden Vrije Universiteit en TKI Dinalog relatief veel aandacht aan deze factoren. Zie: Dullaert e.a. (2021), An exploratory analysis of the Dutch pharmaceutical supply chain, Vrije Universiteit en TKI Dinalog.

1.4 Risico's en kwetsbaarheden voortkomend uit marktwerkingsaspecten

Naast risico's die samenhangen met het productieproces van medische producten zijn er risico's en kwetsbaarheden voor de leveringszekerheid die voortkomen uit marktwerkingsaspecten. Het gaat dan om de vraagkant en de aansluiting tussen vraag en aanbod.

Het meest duidelijke risico aan de vraagkant heeft betrekking op de **mate van voorspelbaarheid van de vraag**. De COVID-19 pandemie liet niet alleen zien dat de vraag naar een bepaald product plotseling sterk kan stijgen. Tevens werd duidelijk dat de vraag onvoorspelbaar kan zijn, bijvoorbeeld omdat de ontwikkelingen nog geen duidelijke richting geven aan de vraag. Dat betekent dat niet direct duidelijk is hoeveel van een bepaald product nodig is op de korte en middellange termijn. Deze onzekerheid kan tevens leiden tot een sterke overvraag op korte termijn, omdat gebruikers voorraden eindproduct aanleggen die veel groter zijn dan normaal, en soms ook groter dan uiteindelijk nodig blijkt te zijn. Voor sommige van de onderzochte producten heeft deze situatie zich voorgedaan.

Overigens constateert Sarticon in een studie voor Progenerika op dit punt dat er in het geval van generieke geneesmiddelen een beperkt aantal extreme vraagpieken zijn geweest aan het begin van de pandemie; voor het merendeel van hun generieke medicijnen bleef de vraag stabiel en in enkele gevallen daalde deze zelfs.¹⁰

Niet alleen in deze uitzonderlijke, pandemische situaties speelt voorspelbaarheid van de vraag een rol. Ook in normale situaties kan er een verschil zijn tussen de lead tijd die een producent nodig heeft om de gevraagde producten op te leveren en de termijn waarop de vraag speelt. Deze **mismatch tussen de lead time van de vraag en die van het aanbod** kan leiden tot (tijdelijke) onzekerheid in de levering en kan derhalve als een risico worden gezien.

Een derde element dat van belang kan zijn voor de leveringszekerheid betreft **het aantal leveranciers** van een bepaald product. Indien dit beperkt is tot enkele, of zelfs slechts één (cf. productie van gepatenteerde geneesmiddelen, of vaccins), ontstaat er een grotere afhankelijkheid van deze leverancier(s). In geval van productieproblemen van deze leverancier, om welke reden dan ook, kan de leveringszekerheid onder druk komen te staan. Om die reden zien we een te beperkt aantal leveranciers als een mogelijke kwetsbaarheid.

Sommige geïnterviewden hebben een directe relatie gelegd tussen overheidsingrijpen en het aantal leveranciers (wetgeving met betrekking tot de prijs van medicijnen; de kosten van en capaciteit voor certificering van medische producten onder de Europese verordening medische producten, MDR). Een andere reden waarom het aantal leveranciers beperkt kan zijn is de consolidatie van bedrijven in grotere conglomeraten.

Een laatste element aan de vraagkant dat kan worden gezien als een risico voor de leveringszekerheid betreft een laag niveau van **standaardisatie** c.q. uitwisselbaarheid van medische hulpmiddelen als pipetpunten of naalden, en onderdelen voor medische apparatuur. Gebrek aan interoperabiliteit maakt dat gebruikers vastzitten aan een bepaalde leverancier en in geval van leveringsproblemen van deze leverancier niet gemakkelijk kunnen overstappen naar een andere leverancier of variëteit.

1.5 Leeswijzer

In het vervolg van deze rapportage beperken we ons tot de risico's en kwetsbaarheden in de productie- en toeleveringsketens van medische producten. In hoofdstuk 2 gaan we in op de

¹⁰ Sarticon consulting (2021), Why we need stronger supply chains for generic medicines.

productie- en toeleveringsketens van geneesmiddelen en vaccins. Hoofdstuk 3 beschrijft de ketens voor een groep van medische producten, waaronder persoonlijke beschermingsmiddelen, medische hulpmiddelen en medische apparatuur. In hoofdstuk 4 gaan we nader in op de transport en logistiek van medische producten. In hoofdstuk 5 formuleren we enkele rode draden met betrekking tot risico's en kwetsbaarheden die bij meerdere producten naar boven zijn gekomen en mogelijk mitigerende maatregelen.

2 Geneesmiddelen en vaccin

2.1 Welke cases?

Door het ministerie van VWS zijn een zestal geneesmiddelen en één vaccin geselecteerd voor het nadere onderzoek naar de productie- en toeleveringsketens. De selectie is mede gebaseerd op criteria zoals leveringsproblemen, therapeutische waarde en de beschikbaarheid van alternatieven. Daarnaast is een zekere mate van spreiding (generiek, innovatief, kwetsbaar, kritisch) aangehouden, zodat verschillende typen knelpunten in de keten naar boven kunnen komen.

Het gaat om de volgende producten:

| Type | Product | Reden van toevoeging |
|--------------|------------------------|--|
| geneesmiddel | Propofol | <ul style="list-style-type: none">• Geen magistrale bereiding mogelijk• Ingewikkeld productieproces |
| geneesmiddel | Heparine | <ul style="list-style-type: none">• Ingewikkeld productieproces• Lange geschiedenis met vervuiling |
| geneesmiddel | Sartanen | <ul style="list-style-type: none">• Productieproces met grote milieu footprint• Veel API producenten• Veel (generieke) vergunningshouders• Geschiedenis van verontreinigingen• Grote gebruikersgroep |
| geneesmiddel | 5-Fluorouracil | <ul style="list-style-type: none">• Hoog risico product• Oud product• Veelgebruikt product |
| geneesmiddel | Diazepam | <ul style="list-style-type: none">• Vanuit patiënt geredeneerd kritisch• Meerdere indicaties• Wordt gebruikt voor epilepsie en vergt snel handelen |
| geneesmiddel | Polymyxin E (Colistin) | <ul style="list-style-type: none">• Antibioticum• Last line therapie voor serieuze indicaties |
| geneesmiddel | Avelumab | <ul style="list-style-type: none">• Innovatief product• Biologisch product |
| vaccin | DTP-vaccin | <ul style="list-style-type: none">• Product zit in Rijksvaccinatieprogramma |

Bron: VWS

2.2 Beschrijving ketens

2.2.1 Inleiding

In deze paragraaf beschrijven we eerst de algemene stappen in de productie- en toeleveringsketen van geneesmiddelen / vaccins en de databronnen die zijn gebruikt voor de beschrijvingen. Vervolgens focussen we op de productie- en toeleveringsketens voor twee groepen van geneesmiddelen: generieke geneesmiddelen enerzijds en een innovatief geneesmiddel / vaccin anderzijds. We illustreren de bevindingen aan de hand van twee voorbeelden. In andere cases zullen er net iets andere bevindingen zijn. Hiervoor verwijzen we naar de individuele factsheets aan het einde van dit hoofdstuk.

2.2.2 Productie- en toeleveringsketen: stappen en databronnen

In de productie- en toeleveringsketen van geneesmiddelen, zowel generieke geneesmiddelen als geneesmiddelen onder patent, kunnen de volgende algemene stappen worden onderscheiden:

1. Productie van werkzame stoffen van geneesmiddelen, ook bekend als *active pharmaceutical ingredients*. Productie van deze bestanddelen is specialistisch werk en het aantal fabrikanten is beperkt. De productie van grondstoffen voor deze API's is onderdeel van deze stap.
2. Productie van hulpstoffen. Hulpstoffen zijn geen werkzame stoffen, maar zorgen er voor dat de werkzame stoffen effect kunnen hebben.
3. Samenbrengen van werkzame stoffen en hulpstoffen, productie van het geneesmiddel in bulk. Deze fase kan verschillende stappen omvatten, zoals afwegen, mengen van droge substantie, mengen met liquide substantie, steriliseren, etc.
4. Productie van het geneesmiddel in finale form.
5. Vrijgifte van het geneesmiddel ('batch release').
6. Eerste fase van verpakking, in flacon, spuit, tablet, capsule, etc.
7. Tweede fase van verpakking: labelen.
8. Het op de markt brengen van het product door de vergunninghouder. Dit kan de (marketingorganisatie van de) producent van het geneesmiddel zijn, of een distributeur.

De vervolgstappen in de logistieke keten, tot en met de levering aan de uiteindelijke gebruiker (zorgprofessional, patiënt), maken geen deel uit van het onderzoek.

Voor het in kaart brengen van de informatie over de productieketens is gebruik gemaakt van openbare informatiebronnen. Deze bronnen zijn gedeeltelijk gekoppeld aan onderdelen van het productieproces en zijn toegesneden op de productie van geneesmiddelen. Meer algemene bronnen, zoals handelsstatistieken bleken voor de inventarisatie van ketens van geneesmiddelen, anders dan bij medische hulpmiddelen en apparatuur, in de meeste gevallen niet bruikbaar. De reden hiervan is dat deze informatie niet op het gewenste detailniveau wordt gepubliceerd. Slechts in een enkel geval kon gebruik worden gemaakt van handelsstatistieken.

Een belangrijke bron voor informatie over productie van werkzame stoffen en hulpstoffen ([stappen 1 en 2](#)) betreft de databank over certificaten. Fabrikanten van actieve ingrediënten en hulpstoffen kunnen een *certificate of suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia* (CEP) aanvragen. Een CEP wordt uitgegeven door het Europees directoraat voor de kwaliteit van geneesmiddelen en de gezondheidszorg (EDQM). Een productielocatie die in bezit is van een CEP produceert API's of hulpstoffen volgens de kwaliteitsvoorschriften. Het hebben van een CEP is niet verplicht voor productielocaties, maar het bezit ervan maakt het wel eenvoudiger om internationaal handel te drijven. Het EDQM houdt een database bij van de bedrijven die in bezit zijn van een geldig certificaat.¹¹

De productie van werkzame stoffen, hulpstoffen en finale geneesmiddelen ([stappen 1, 2 en 3](#)) is onderhevig aan de Good Manufacturing Procedure (GMP) richtlijn van de Europese Unie. Onderstaand citaat uit een rapportage van NIVEL licht het doel en werking van de richtlijn en de hierbij betrokken instanties kort uit:¹²

De GMP heeft betrekking op de fabricage van geneesmiddelen. Het doel ervan is om het risico op defecten in geneesmiddelen te minimaliseren door de gehele productieketen van een geneesmiddel te controleren, van begin tot eind. Daarbij horen ook de randvoorwaarden die nodig zijn om het productieproces goed te

¹¹ CEP database: https://extranet.edqm.eu/publications/Recherches_SW.shtml

¹² NIVEL (2019), Het toezicht op het productieproces van geneesmiddelen. Een verkenning vanuit het perspectief van Europese inspecteurs, farmaceutische bedrijven en koepelorganisaties

laten verlopen, zoals opleiding van personeel en de kwaliteit van het management binnen een farmaceutisch bedrijf.

Voor Nederland gelden de richtlijnen zoals deze binnen de Europese Unie zijn vastgesteld. Elk land heeft een agentschap dat verantwoordelijk is voor het uitvoeren van inspecties in het kader van de GMP. In Nederland geeft de Geneesmiddelenwet het mandaat voor het toezicht op de GMP aan de Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ). De IGJ voert daartoe periodiek inspecties uit bij alle houders van een fabrikantenvergunning in Nederland.

Ook bedrijven die geneesmiddelen alleen importeren of vrijgeven gebruik voor de Europese markt dienen een fabrikantenvergunning te hebben. Dit betekent dat niet alleen productiebedrijven geïnspecteerd worden. {...} Binnen Europa neemt de IGJ deel aan een Europees netwerk van inspectiediensten. Op Europees niveau coördineert de European Medicines Agency (EMA) het inspectiebeleid richting landen buiten de Europese Unie, ook wel derde landen genoemd.

Bron: Nivel (2019)

De EU houdt een elektronische database bij met betrekking tot vergunningen en de resultaten van inspecties op naleving van de GMP, de EudraGMDP.¹³ Doel en reikwijdte van deze database is als volgt omschreven op de website van EudraGMDP:

European Inspections database is included in the above specified legislation to provide EEA National Competent Authorities and the European Medicines Agency (EMA) with an overview of the status of pharmaceutical manufacturers. The legislation provides for an electronic tool containing complete information on all pharmaceutical manufacturers. This includes information on Manufacturing and Importation Authorisations (MIA) and Good Manufacturing Practice (GMP) Certificates for authorised sites in the EEA and information on GMP certificates for manufacturers in third countries.

Bron: EudraGMDP.

Deze database kan derhalve inzicht geven in onder meer productielocaties van geneesmiddelen. Daarnaast bevat de database informatie over producenten, importeurs en distributeurs van API's.

Om een geneesmiddel op de markt te brengen (stap 8) is het hebben van een marktvergunning noodzakelijk. Toelating tot de markt vindt plaats door het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA), en geldt dan voor de gehele Europese vrijhandelszone, of door het CBG (voor Nederland). Het EMA onderhoudt een centrale database voor marktvergunninghouders, die wordt gevuld met informatie van de vergunninghouders (de 'artikel 57' database).¹⁴ Niet alleen wordt hierin per land aangegeven welk bedrijf een marktvergunning heeft voor een geneesmiddel (en toedieningsvorm), maar ook in welk land de basisinformatie met betrekking tot geneesmiddelenbewaking ('pharmacovigilance') zich bevindt. Informatie over de marktvergunninghouders in Nederland is tevens te vinden in het Farmacotherapeutisch Kompas van Zorginstituut Nederland (ZIN).¹⁵

Deze marktvergunninghouder is soms wel, maar vaak ook niet de producent van een finaal geneesmiddel (stappen 3 t/m 7). Informatie over de marktvergunninghouders die actief zijn op de Nederlandse markt en de herkomst van het product dat zij op de markt brengen is beschikbaar in de bijsluiters van de geneesmiddelen die te vinden zijn in de Geneesmiddeleninformatiebank van het CBG¹⁶. Voor wat betreft de informatie over de producent gaat het hier om de organisatie die verantwoordelijk is voor de vrijgifte van het finale geneesmiddel (stap 5). De fabrikant die

¹³ <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/displayHome.do>

¹⁴ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/data-medicines-iso-idmp-standards/public-data-article-57-database>

¹⁵ <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>

¹⁶ https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:1:0::NO:RP.1:P0_DOMAIN.P0_LANG:H,NL

verantwoordelijk is voor de vrijgifte is niet noodzakelijkerwijs de houder van de marktvergunning voor het product, noch noodzakelijkerwijs de fabrikant van het geneesmiddel (eindproduct).

De verantwoordelijkheid voor de vrijgifte van geneesmiddelen ligt bij de fabrikant. In geval van vaccins (en lang houdbare bloedproducten) ligt die verantwoordelijkheid bij het Rijkinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM).

Databeschikbaarheid

De verschillende databronnen geven derhalve informatie over onderdelen van het productieproces. Verder is in de beschrijvingen gebruik gemaakt van andere, meer kwalitatieve informatie die openbaar beschikbaar is en/of die in interviews is verkregen. De databeschikbaarheid is daarmee echter niet volledig. Het inzicht verschilt per geneesmiddel, maar in zijn algemeenheid kan hierover het volgende worden opgemerkt:

- Informatie over de productielocaties van API's (stap 1) is gefragmenteerd. De CEP database geeft wel informatie over gecertificeerde producenten, maar omdat een CEP niet verplicht is, zijn dergelijke overzichten van producenten niet volledig. Ook de EudraGMDP database geeft beperkt inzicht op dit punt.
- Informatie over de specifieke productielocaties van hulpstoffen die worden gebruikt in de productie van geneesmiddelen voor de Nederlandse markt is nagenoeg niet te achterhalen. De informatie over gecertificeerde producenten in de CEP database is beperkt en dekt maar een klein deel van de hulpstoffen.
- Vanuit de bijsluiters en de EMA database (artikel 57) is een redelijk compleet beeld beschikbaar van de producenten van geneesmiddelen die in Nederland beschikbaar zijn. In sommige gevallen is tevens te achterhalen waar het geneesmiddelen wordt geproduceerd (NB dit is de locatie die de vrijgifte verzorgt, in veel gevallen is dit ook de producent), maar aangezien het veelal gaat om multinationale spelers hoeft dit beeld niet volledig accuraat te zijn. Uit de informatie in de databases en bijsluiters kan niet worden afgeleid of de verschillende stappen van productie, verpakken, labelen en vrijgifte op een en dezelfde locatie plaatsvinden, dan wel dat deze stappen over meerdere locaties (van hetzelfde bedrijf) zijn verspreid. Niet uitgesloten kan worden dat de ketens complexer zijn dan hier is gepresenteerd.
- De marktvergunninghouders voor de Nederlandse markt zijn over het algemeen Nederlandse verkooporganisaties van internationaal opererende bedrijven, of handelaren die geneesmiddelen importeren uit andere EEA-landen (parallele import). Dit bemoeilijkt de beschrijving van productieketens voor producten die op de Nederlandse markt komen, met name in die gevallen waarin in de openbare documentatie geen gegevens zijn opgenomen over de producent / productielocatie.
- De openbare informatie geeft nagenoeg geen informatie over de logistiek van de geneesmiddelen. In zijn algemeenheid kan, op basis van de generieke informatie uit de literatuur worden verondersteld dat vervoer binnen Europa veelal per vrachtwagen geschiedt, terwijl voor het langeafstandsvervoer (vanuit Azië, Amerika) normaal gesproken gebruik wordt gemaakt van zeevaart en bij uitzondering (in geval snelle levering gewenst is) van de duurdere luchtvaart. Zie verder hoofdstuk 4.

2.2.3 Algemeen beeld productieketen generieke geneesmiddelen

Op basis van de onderzochte generieke geneesmiddelen komen we tot navolgend samenvattend beeld van de productie- en toeleveringsketen voor deze zes geneesmiddelen. Met nadruk zij gesteld dat het beeld per geneesmiddel varieert.

Productie actieve bestanddelen

Productie van de actieve bestanddelen van de zes geneesmiddelen vindt over het algemeen plaats in landen buiten Europa, met name China en India, maar in enkele gevallen ook binnen Europa (zie factsheets aan het einde van dit hoofdstuk).

Productie hulpstoffen

Onder hulpstoffen bevinden zich algemeen verkrijgbare hulpstoffen en specifieke hulpstoffen. Het beeld hiervan is niet eenduidig, maar op basis van de beschikbare informatie concluderen we dat geneesmiddelenproducenten dergelijke stoffen ofwel zelf produceren, dan wel gebruik maken van diverse leveranciers die verspreid kunnen zijn over de gehele wereld.

Productie geneesmiddel, vrijgifte, verpakken en labelen

Een groot deel van de productie van generieke medicijnen is in handen van enkele wereldwijd opererende concerns, met productiefaciliteiten op meerdere continenten, waaronder Europa.

Daarnaast zijn er kleinere producenten actief in Europa.

In de verschillende casestudies zijn navolgende bedrijven naar voren gekomen, die veelal via een Nederlandse vestiging, vergunningen hebben voor het op de markt brengen van één of meerdere van de zes onderzochte generieke geneesmiddelen:

- Viatris, in 2020 ontstaan uit een fusie van Mylan en Upjohn. Viatris is statutair gevestigd in de Verenigde Staten, met regionale hoofdkantoren in de Verenigde Staten, India en China. Het bedrijf heeft wereldwijd ongeveer 40 productielocaties.¹⁷ In Nederland staat het bekend onder de name Mylan.
- Sandoz, onderdeel van het Novartis concern (met hoofdkantoor in Zwitserland) waarbinnen het zich specifiek richt op de productie van biosimilars en generieke medicijnen. Productiefaciliteiten bevinden zich met name in Europa (niet in Nederland) en de Verenigde Staten.
- Teva, een van oorsprong een Israëliisch bedrijf, en één van de grote spelers op het gebied van generieke geneesmiddelen. Teva beschikt over 53 productiefaciliteiten in 'meer dan 33' landen¹⁸, waaronder Israël, Verenigde Staten, India en Europa (Duitsland, Tsjechië, Croatia, Bulgarije, Hongarije, Spanje). Teva heeft sinds de overname van Pharmachemie in 1998 een productielocatie in Nederland.¹⁹ De tak van Teva die API's produceert heeft ongeveer de helft van haar 16 productiefaciliteiten in Europa (Italië, Kroatië, Tsjechië, Hongarije).²⁰
- Aurobindo, met hoofdkantoor in India, beschikt over R&D- en productiefaciliteiten in ruim 30 landen wereldwijd. Aurobindo richt zich alleen op generieke geneesmiddelen. In Nederland werkt het bedrijf onder meerdere namen (waaronder Agile Pharma en Helix Healthcare); het bedrijf heeft geen productielocatie in ons land.
- Zambon, een Italiaans bedrijf met productiefaciliteiten in Italië, Zwitserland, China en Brazilië.
- Aspen, met hoofdkantoor in Zuid-Afrika. Het bedrijf heeft productievestigingen in de EU (Duitsland, Frankrijk, Nederland), Noord-Amerika, Zuid-Amerika, Afrika en Australië.²¹ De vestiging in Oss vervaardigt API's, voor de eigen geneesmiddelenproductie en voor andere fabrikanten.
- LEO, een van oorsprong Deens bedrijf, gespecialiseerd in dermatologie en trombose.

Met uitzondering van Aspen en Teva hebben deze internationale bedrijven die een handelsvergunning hebben in Nederland geen productielocatie in Nederland. Voor zover achterhaald kon

¹⁷ <https://www.viatris.com/en/about-us/our-story>

¹⁸ Volgens de website van Teva, <https://www.tevapharm.com/our-company/teva-facts-figures/>, geraadpleegd in Augustus 2022. Het betreft de stand van zaken in februari 2022. Het aantal wijkt af van de gegevens op de Nederlandse website van Teva.

¹⁹ Zie website van Teva Nederland, <https://www.teva.nl/about-teva/article-pages/our-history/#24703480>, geraadpleegd in Augustus 2022.

²⁰ <https://www.teva-api.com/blog/teva-api-operational-presence-in-europe-and-how-covid-19-has-changed-the-field/> geraadpleegd in Juli 2022.

²¹ <http://www.aspen-reports.co.za/reports/2020/our-global-presence.php>

worden wordt geen van de zes onderzochte geneesmiddelen in finale vorm in Nederland geproduceerd.

Op basis van publieke informatie is vaak niet goed te achterhalen op welke wijze de productie van de zes geneesmiddelen is gestructureerd. Een complicerende factor daarbij is dat er voor zowel heparine, sartanen, colistine als propofol, meerdere varianten op de markt zijn en meerdere vergunninghouders en fabrikanten.

Specifieke bevindingen

Helaas hebben de interviews met de Nederlandse vertegenwoordigers van deze multinationale bedrijven over het algemeen maar zeer beperkt specifieke informatie opgeleverd over de productieketens. In zijn algemeenheid werd door de geïnterviewden gesteld dat het gaat om omvangrijke, internationaal opererende bedrijven die een groot deel van de productieketen in handen hebben, waaronder de productie van cruciale bestanddelen als API's. De risico's en kwetsbaarheden in de productie- en toeleveringsketens werden dan ook niet groot geacht door de geïnterviewde personen. Indien er problemen ontstaan kunnen de fabrikanten volgens de geïnterviewden deze veelal op korte termijn oplossen.

Vanwege het gebrek aan aanvullende informatie uit de interviews zijn de factsheets bijna volledig gebaseerd op openbare informatie.

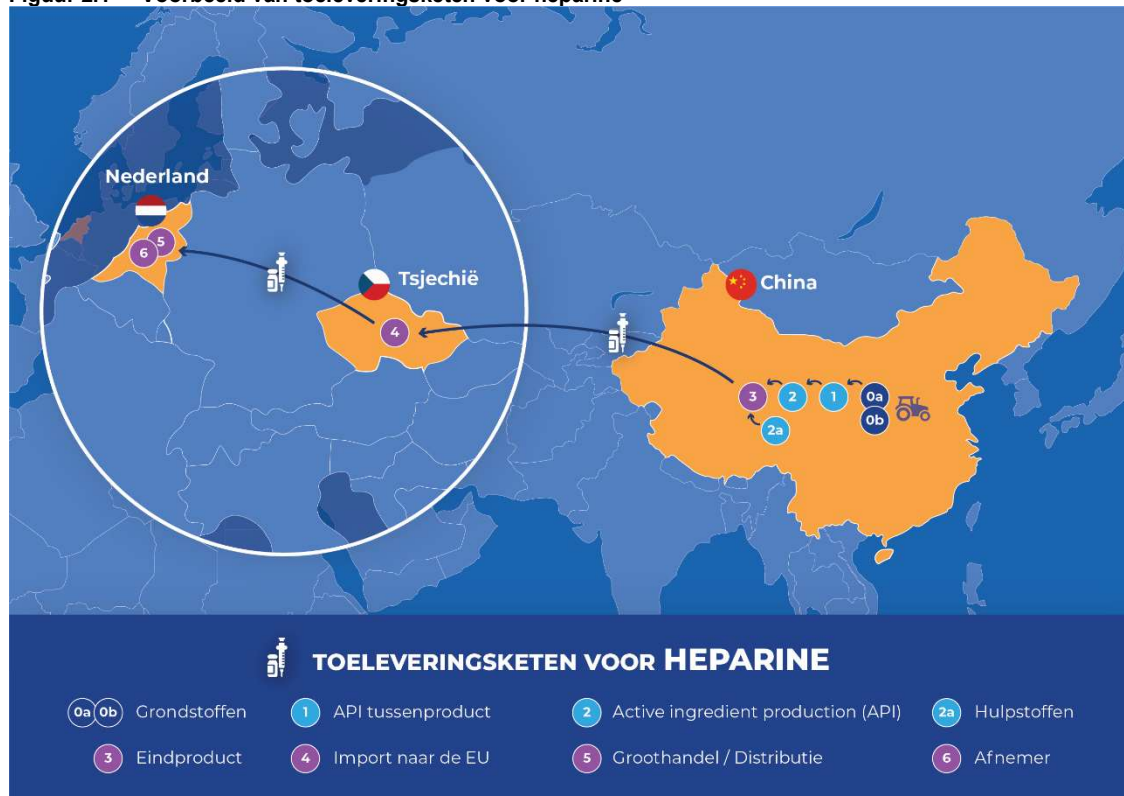
Uit de factsheets kunnen de volgende conclusies worden getrokken:

- In geen van de zes gevallen vindt productie van het finale product in Nederland plaats. Wel zijn er in (bijna) alle gevallen productiefaciliteiten in andere Europese landen, zoals Frankrijk, Duitsland, Italië en Zwitserland. Het is niet altijd duidelijk uit de bijsluiters van de Nederlandse producten of de productie ook daadwerkelijk van die locaties wordt betrokken.
- Voor alle zes geneesmiddelen zijn er meerdere producenten van eindproducten actief op de Nederlandse markt. Er is geen geval gevonden waarbij er sprake is van afhankelijkheid van slechts één producent, met uitzondering van hoogwaardig heparine dat in beperkte mate wordt gebruikt in Nederland. Overigens heeft het zich terugtrekken van een van de producenten van propofol in de Verenigde Staten in het verleden wel direct geleid tot tekorten van dit middel. Dit geeft aan dat een sterke concentratie van de productie bij enkele producenten op korte termijn wel invloed kan hebben op de leveringszekerheid.
- Op de productielocatie die in de bijsluiters wordt vermeld vindt in ieder geval de kwaliteitscontrole en vrijgifte van de geneesmiddelen plaats. Of de andere stappen van het productieproces (productie, verpakken, labelen) hier ook plaatsvinden voor deze geneesmiddelen is uit de openbare informatie niet af te leiden. Producenten kiezen er soms voor om deze laatste stap (labelen en verpakken) pas in gang te zetten indien duidelijk is aan wie de geneesmiddelen geleverd gaan worden.
- Voor in ieder geval één van de geneesmiddelen (heparine) is dierlijk materiaal een belangrijke basisgrondstof. Dit maakt het productieproces kwetsbaar voor de beschikbaarheid van goede kwaliteit van deze grondstof. Deze kwetsbaarheid heeft in het verleden tot problemen geleid met de kwaliteit van het finale product. Er zijn in de literatuur diverse initiatieven beschreven om alternatieve productiemethoden te ontwikkelen.

- De productieprocessen zijn hoogwaardig en vereisen een geavanceerde productieomgeving. Dit neemt niet weg dat er, naast het geval van heparine, ook voor sartanen en propofol gevallen bekend zijn van vervuiling of de aanwezigheid van ongewenste bestanddelen (onzuiverheden).

Navolgende figuur geeft een beeld van de productie- en toeleveringsketen van één van de zes onderzochte generieke geneesmiddelen.

Figuur 2.1 Voorbeeld van toeleveringsketen voor heparine



Bron: Openbare informatie en expertinterviews, aanzienlijk vereenvoudigd voorbeeld van toeleveringsketen

2.2.4 Productie- en toeleveringsketen: innovatief geneesmiddel / vaccin

Naast de zes generieke geneesmiddelen zijn de productie- en toeleveringsketens van een innovatief geneesmiddel en een vaccin nader onderzocht. In beide gevallen gaat het om een product waarvoor er momenteel één producent is die de Nederlandse markt bedient. In het geval van het vaccin gaat het om een aanbieder die op basis van een aanbestedingsprocedure is gekozen uit meerdere aanbieders en is gecontracteerd voor het Rijksvaccinatieprogramma. In geval van het innovatieve medicijn is er een aanbieder vanwege het patent dat nog rust op het product.

De productie- en toeleveringsketens van de twee producten verschillen onderling relatief weinig. De belangrijkste overeenkomsten zijn:

- Productie van het finale geneesmiddel / vaccin vindt plaats in een productielocatie in Europa. Het product kan vanaf deze locatie binnen enkele dagen per vrachtwagen naar Nederland worden vervoerd.
- Er is weinig bekend over de herkomst van de hulpstoffen die in de productie van het geneesmiddel / vaccin worden gebruikt.

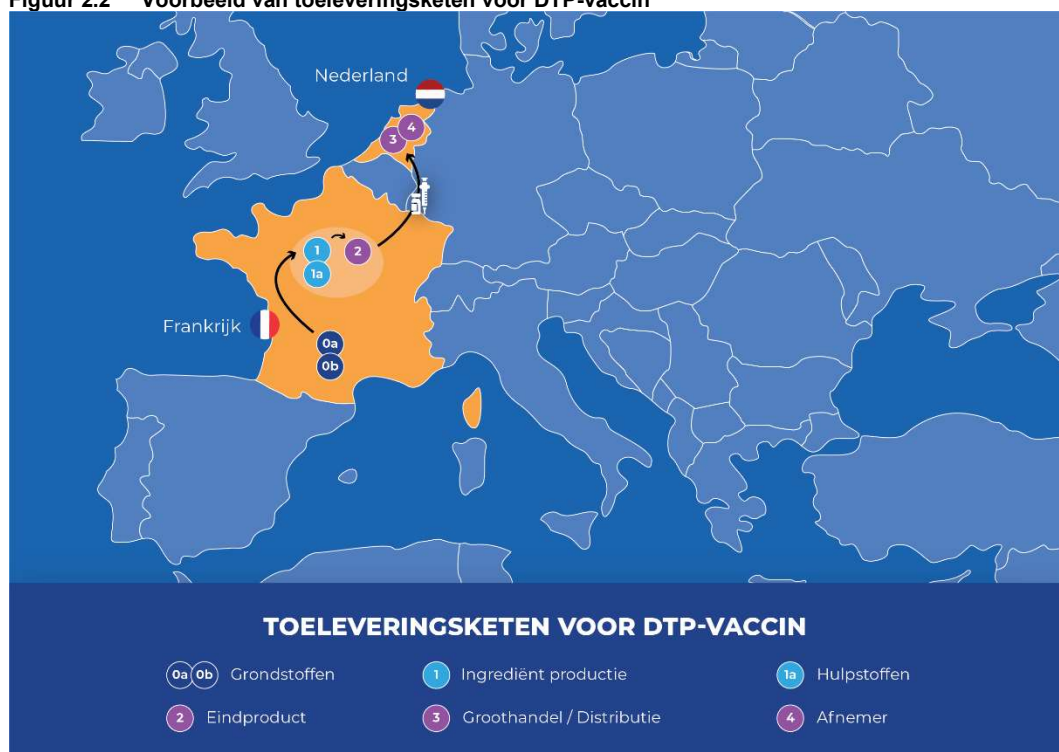
- De producent heeft een groot deel van de productieketen in handen. Dat houdt in dat deze ook verantwoordelijk is voor de productie van het actieve bestandmiddel c.q. de cruciale grondstof. In beide situaties vindt deze productie eveneens in Europa plaats.

In geval van het innovatieve geneesmiddel vindt productie van de API plaats in Zwitserland. Op de productielocatie (eveneens in Zwitserland, maar op een andere locatie) worden alle stappen gezet voor de finale productie van het medicijn: het samenbrengen van de actieve substantie; filteren; het gesteriliseerd vullen van de flacons; visuele inspectie; en het labelen en verpakken van de flacons. De fabrikant beheerst derhalve, wellicht met uitzondering van de productie van enkele (generieke) hulpbestanddelen, de gehele productieketen van het product.

In geval van het vaccin vindt productie plaats in Frankrijk. Hiervandaan worden ook andere Europese landen bevoorrad. Volgens eigen opgave van de fabrikant heeft ze de een groot deel van de productie en toeleveringsketen in eigen beheer, via eigen, gelieerde of dochterbedrijven. De fabrikant geeft tevens aan te beschikken over noodplannen die voorzien in beheersmaatregelen in geval calamiteiten de continuïteit van de productie verstoren. Bij mogelijke verstoringen moet niet alleen gedacht worden aan de zekerstelling van de aanvoer van grondstoffen, maar ook aan het wegvallen van publieke energievoorziening of het tijdelijk niet beschikbaar zijn van grote groepen personeel (bijvoorbeeld vanwege een pandemie).

Navolgende figuur geeft een schematische weergave van de productie- en toeleveringsketen:

Figuur 2.2 Voorbeeld van toeleveringsketen voor DTP-vaccin



Bron: zie paragraaf 2.4.8; vereenvoudigd voorbeeld van toeleveringsketen

2.3 Samengevat: risico's en kwetsbaarheden geneesmiddelen en vaccin

De beschrijving van de productieketens voor geneesmiddelen en het vaccin laten de volgende risico's en kwetsbaarheden zien:

Grondstoffen, werkzame stoffen en hulpstoffen

Voor sommige producten is de kwaliteit van de natuurlijke grondstof (bijvoorbeeld varkensdarm) cruciaal. Bij verontreiniging of inconsistentie in de kwaliteit van de grondstof kan de productie van het geneesmiddel onderbroken worden, waarmee ook tijdige levering niet gegarandeerd is.

Bij de productie van generieke geneesmiddelen is er in het algemeen een grote mate van afhankelijkheid van een beperkt aantal toeleveranciers van werkzame stoffen. In veel gevallen zijn deze buiten Europa gevestigd. Zowel de concentratie bij een klein aantal producenten, als de geografische concentratie maakt de productie van deze geneesmiddelen kwetsbaar voor leveringsproblemen, logistieke problemen op de aanvoerroutes en/of geopolitieke factoren.

Productieproces

In geval van generieke medicijnen zijn er veelal meerdere aanbieders actief op de Nederlandse markt, waarvan sommige alleen handelaren zijn, andere ook over eigen productiefaciliteiten beschikken. De producenten van generieke geneesmiddelen hebben in het algemeen productie-locaties in Europa waar de kwaliteitscontrole en vrijgifte van de geneesmiddelen plaatsvindt. Of op deze locaties ook andere productiestappen plaatsvinden, zoals de productie van het geneesmiddel, het verpakken en labelen, is uit de openbare informatie meestal niet duidelijk. Ook de mate waarin voor activiteiten gebruik wordt gemaakt van contractpartijen is niet duidelijk uit deze informatie. Voor sommige generieke geneesmiddelen worden significante hoeveelheden van het finale product van buiten Europa geïmporteerd. Het kan dan gaan om de Verenigde Staten, Israël en India.

Producenten van het onderzochte gespecialiseerde medicijn en vaccin hebben een groot deel van de keten in eigen beheer. Dit betekent dat zij snel de gevolgen van problemen bij toelevering of productie kunnen overzien en hierop kunnen acteren. Productie vindt het eindproduct vindt in beide gevallen plaats in Europa.

2.4 Factsheets geneesmiddelen en vaccin

2.4.1 *Factsheet: Propofol*

Beschrijving

Propofol is de werkzame stof in het gelijknamige geneesmiddel. Het wordt geclassificeerd als een intraveneus anestheticum. Dit betekent dat het direct wordt toegediend in de bloedbaan. Propofol wordt gebruikt om mensen in slaap te brengen, alsmede voor het onderhouden van een verdoving. Het middel werkt snel en de werking is kortdurig. Het patent op propofol is inmiddels verlopen en het kan dus uitgebracht worden als een generiek geneesmiddel.

Tijdens de coronacrisis kwam propofol veel in het nieuws omdat het werd gebruikt als sedatiemiddel voor de op de IC liggende coronapatiënten die aan de beademing lagen. Door de grote vraag ontstond er tijdelijk een beschikbaarheidsprobleem. Een bijkomend probleem was dat er een hogere dosis propofol nodig is voor patiënten met overgewicht. Dit komt doordat propofol nagenoeg onoplosbaar is in water, maar wel in vetmoleculen. Bij binnenkomst in het lichaam nestelt propofol zich daardoor in de vetmoleculen van een patiënt en omdat het overgrote deel van de IC-patiënten leed aan overgewicht was er dus een grotere noodzaak voor een ruime voorraad aan propofol.²²

²² Garantie dat voorraad propofol op peil blijft. (2020). *Pharmaceutisch Weekblad*.
<https://www.pw.nl/achtergrond/2020/garantie-dat-voorraad-propofol-op-peil-blijft>

Producenten

Volgens de geneesmiddeleninformatiebank van het CBG zijn er vier fabrikanten (batch release sites) die in Nederland propofol (merkloos) op de markt brengen: Baxter, BioQ, Sandoz en Fresenius Kabi. Verder bevatten de geneesmiddelen diprivan (Aspen Pharma) en propofol-lipuro (B. Braun Melsungen) eveneens propofol als werkzaam bestandmiddel.²³

Volgens de database in beheer bij het EMA heeft naast bovengenoemde fabrikanten ook Genthon een marktvergunning in Nederland.²⁴ Genthon is een verkooporganisatie die verbonden is/was aan de Nederlandse producent Synthron. Dit product is echter niet (meer) ingeschreven in de geneesmiddeleninformatiebank.²⁵

Werkzame stof

Het actieve bestanddeel van propofol is de gelijknamige API. Voor de API propofol zijn in totaal acht productielocaties in het bezit van een CEP, waarvan er vier in Europa zijn gevestigd, één in de VS en drie in Azië.²⁶

Uit de EudraGMDP database²⁷ is op te maken dat in Europa de productie van API propofol plaatsvindt in Italië, Frankrijk en Zwitserland. In de fabriek in Frankrijk wordt de API niet helemaal vanaf begin geproduceerd, maar start men later in het proces, terwijl de fabrieken in Italië wel alle stappen volbrengen. Voor de fabrieken in India is hierover geen informatie beschikbaar.

Daarnaast wordt API propofol door zes landen in de EU geïmporteerd, uit India en Zwitserland. Het distribueren van het API propofol wordt gedaan door dezelfde bedrijven in Polen, Slovenië en Nederland die ook het API importeren. In tabel 2.1 is een samenvatting gegeven van de bedrijfslocaties uit de EudraGMDP database welke zich bezighouden met de productie, distributie of import van propofol.

Tabel 2.1 Aantal bedrijfslocaties van propofol per land

| Land | API fabrikant | API importeur | API distributie |
|-------------|---------------|---------------|-----------------|
| Italië | 2 | 0 | 0 |
| Frankrijk | 1 | 0 | 0 |
| Letland | 0 | 1 | 0 |
| Slovenië | 0 | 2 | 1 |
| Polen | 0 | 2 | 1 |
| Nederland | 0 | 1 | 1 |
| India | 3 | 0 | 0 |
| Zwitserland | 2 | 0 | 0 |

Hulpstoffen

Naast het API bevat het geneesmiddel propofol verschillende hulpstoffen. Welke stoffen dit zijn verschilt per fabrikant en merk²⁸. De meest voorkomende hulpstoffen zijn:

- Glycerol
- (ei)Lecithine
- Natriumhydroxide
- Sojabonenolie
- Stikstof
- Oliezuur

²³ CBG: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:1:0::NO:RP,1:P0_DOMAIN,P0_LANG:H,NL.

²⁴ Database geraadpleegd in juli 2022.

²⁵ De inschrijving lijkt per juli 2022 te zijn beëindigd.

²⁶ CEP database: https://extranet.edqm.eu/publications/Recherches_SW.shtml

²⁷ <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/displayHome.do>

²⁸ Informatie ontleend aan de bijsluiters en de Geneesmiddeleninformatiebank.

- Middellange triglyceriden
- Natriumoleaat
- Water voor injectie
- Di natriumedetaat (EDTA) (alleen in diprivan).

Voor de hulpstoffen glycerol en stikstof is het mogelijk voor een productielocatie om een CEP aan te vragen. Het aantal certificaten uitgegeven voor glycerol bedraagt zeven in totaal, met vier van de productielocaties in de EU en drie in Noord-Amerika. Voor stikstof zijn vier productielocaties in het bezit van een CEP, welke allemaal in de EU zitten en twee productielocaties in de EU bezitten een CEP voor de hulpstof triglyceriden. Daarnaast wordt de hulpstof EDTA door het bedrijf Nouryon te Herkenbosch gefabriceerd en houdt het Amerikaanse bedrijf Archer Daniels Midland zich bezig met het produceren van olie uit sojabonen.²⁹

Productie geneesmiddel, verpakking, labelen, vrijgifte

De verschillen tussen de soorten propofol zitten met name in de PH-waarde en de soort antimicrobieel in het geneesmiddel. Omdat propofol onoplosbaar is in water wordt de productie van het geneesmiddel onderverdeeld in meerdere fases.³⁰ In de eerste fase worden de in water oplosbare hulpstoffen zoals glycerine, ei lecithine en EDTA gemengd met water. Vervolgens wordt er in de tweede fase de API propofol opgelost in een olieachtig oplosmiddel zoals sojabonenolie. Ten slotte, worden de twee emulsies gemengd en gehomogeniseerd op een temperatuur onder de 25 graden Celsius. De verkregen emulsie wordt uiteindelijk nog gefilterd waarna het verpakt wordt in gesteriliseerde flesjes van glas of aluminium.

Wat het productieproces bemoeilijkt is de instabiliteit van de emulsie na fase één en twee. Als de PH-waarde te laag wordt kunnen de druppels in het mengsel gaan samenklonteren met het gevolg dat ze te groot worden voor delen van de menselijke bloedvaten. Daarnaast is propofol gevoelig voor lucht en temperatuur waardoor het verpakt dient te worden onder stikstof en het opgeslagen moet worden op 2-8 graden Celsius.³¹ Bovendien is het risico op micro bacteriële infecties bij vervuilingen onder kamertemperatuur groter bij propofol, gezien het zo lipofiel is.³²

Het productieproces van propofol is onderhevig aan stringente voorwaarden. Om de productie van propofol op peil te houden is het dus van belang toezicht en controle te hebben op het productieproces.

In Europa zijn er in totaal 13 verschillende fabrikanten van het geneesmiddel propofol voor de Nederlandse markt. De producenten zijn gevestigd in Duitsland, Oostenrijk, Italië, Spanje, Slovenië, Polen, Engeland, Zweden en Litouwen. In Engeland, Italië en Duitsland staan twee fabrieken. Eén fabriek in Italië, Corden Pharma, staat geregistreerd bij meerdere bedrijven met een handelsvergunning.³³

Logistiek

Tijdens vervoer van propofol moet de temperatuur tussen de twee en acht graden Celsius liggen.

²⁹ *Is er voldoende propofol in Nederland?* (2020). ScienceLink. <https://www.sciencelink.net/opinie-and-analyse/is-er-voldoende-propofol-in-nederland/6205.article>, *Soybean oil supply chain continuity for Propofol* (2021). Admisio. <https://www.admisio.com/en/soybean-oil-supply-chain-continuity-for-propofol/>

³⁰ <https://patentimages.storage.googleapis.com/2c/71/25/52ec98f1cec1cb/WO2014033751A2.pdf>

³¹ <https://www.neulandlabs.com/blog/2019/01/15/inside-propofol-tackling-the-challenges-of-lipophilicity/>

³² <https://diprivan-us.com/Diprivan-SR+PI-11-4-2019.pdf>

³³ Alle informatie betreft handelsvergunningen en fabrikanten is verkregen uit de bijsluiters geraadpleegd op: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/>

Samengevat

De werkzame stof propofol is de belangrijkste werkzame stof van het geneesmiddel propofol. Daarnaast zijn meerdere hulpstoffen benodigd om het finale geneesmiddel te produceren. De fabrikanten die een marktvergunning hebben in Nederland hebben samen meerdere locaties beschikbaar in Europa voor het finale geneesmiddel waar in ieder geval de kwaliteitscontrole en vrijgifte plaatsvindt.

Productie van de werkzame stof vindt in ieder geval (deels) plaats in Europa (Zwitserland, Italië en Frankrijk) en India. De hulpstoffen kunnen van verschillende fabrikanten wereldwijd worden betrokken. In welke mate de producenten wier producten op de Nederlandse markt beschikbaar zijn dit ook daadwerkelijk doen is op basis van openbare informatie niet te achterhalen.

2.4.2 Factsheet: Heparine

Beschrijving

Heparine is een geneesmiddel dat wordt beschouwd als het belangrijkste antistollingsmiddel. Heparine wordt toegediend in de bloedbaan via een infuus of prik en zorgt ervoor dat bloed minder snel samenklontert waardoor de kans op trombose wordt verkleind.

Heparine is bekend vanwege een vervuiling van het medicijn in 2007 met het gevolg dat er in de VS in 2008 81 patiënten zijn overleden, in Nederland heeft de vervuiling geen levens gekost.³⁴

Producenten

Er zijn twee soorten heparine geneesmiddelen. Eén soort bevat de werkzame stof heparine. Daarnaast zijn er geneesmiddelen met laagmoleculaire heparine (LMWH). Deze bevatten gefractioneerde heparine ketens waardoor ze een lager moleculair gewicht hebben. Voordeel hiervan is dat het doseren van gemakkelijker is en het risico op bijwerkingen kleiner.

In de databank van het Genees- en hulpmiddelen Informatie Project (GIP) is data te vinden over de zorgkosten en het aantal gebruikers van heparine in Nederland.³⁵ In de volgende tabel is het aantal uitgiftes te zien per medicijn voor de jaren 2016-2020. De laag moleculaire heparines zijn aangegeven met een ster.

Tabel 2.2 Data omtrent het aantal gebruikers van heparine per merknaam (LMWH's zijn aangegeven met een ster)

| | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Heparine (Heparine leo ®) | 4.205 | 4.727 | 5.499 | 5.301 | 5.381 |
| Dalteparine* (Fragmin ®) | 99.233 | 93.462 | 85.943 | 77.063 | 67.550 |
| Enoxaparine* (Clexane ®) | 25.592 | 21.828 | 18.628 | 17.127 | 12.808 |
| Nadroparine* (Fraxiparine ®) | 214.240 | 195.690 | 181.940 | 177.710 | 145.720 |
| Tinzaparine* (Innohep ®) | 23.693 | 20.270 | 15.637 | 10.699 | 7.850 |
| Totaal | 366.963 | 335.977 | 307.647 | 287.900 | 239.309 |

³⁴ <https://www.trouw.nl/nieuws/geen-doden-door-vervuilde-heparine-heerlen-b505776b/?referrer=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F>

³⁵ Databank: <https://www.gipdatabank.nl/>

In de tabel is te zien dat de laag moleculaire heparines een veel groter aandeel beslaan van het totaal aantal uitgiftes dan de reguliere heparine. Ook is te zien dat de uitgifte Fraxiparine voor elk jaar groter is dan de uitgiftes van alle andere typen heparine samen. Met uitzondering van reguliere heparine is een duidelijk dalende trend waarneembaar tussen 2016 en 2020.

Van de ongefractioneerde heparine (ATC: BA01AB01) is er in Nederland één soort op de markt, Heparine Leo. De handelsvergunning voor dit medicijn is in handen van Leo Pharma te Amsterdam en de fabrikant is Leo Pharma in Denemarken.³⁶

Naast heparine zijn de volgende LMWH's op de markt, die elk onder een eigen merknaam worden verkocht. Het gaat om de volgende geneesmiddelen:

- Dalteparine (B01AB04)
- Enoxaparine (B01AB05)
- Nadroparine (B01AB06)
- Tinzaparine (B01AB10)

Voor Dalteparine zijn er volgens de geneesmiddeleninformatiebank drie vergunninghouders in Nederland: Euro registratie collectief, Pfizer en Medcor Pharmaceuticals. Hiervan staat er slechts één (Pfizer) ook geregistreerd in de Europese database. Als herkomst van de producten van beide andere vergunninghouders staat Slowakije genoemd. Daarnaast zijn er twee bedrijfslocaties in de EU waar de medicijnen worden vrijgegeven voor de Nederlandse en Europese markt welke zich bevinden in België en in Frankrijk.

Medcor Pharmaceuticals heeft ook voor Enoxaparine een vergunning. Verder zijn er nog drie vergunninghouders waarvan één in Italië en één in Spanje (beide met eigen productielocaties) en Techdow Pharma in Nederland. Techdow Pharma krijgt de biologisch werkzame stoffen van twee fabrieken uit Shenzhen in China.

Fraxiparine heeft in Nederland één importeur, Mylan Healthcare, welke door de oorspronkelijke vergunninghouder is aangewezen. Daarnaast zijn er 5 parallelimporteurs van Fraxiparine. Dit zijn importeurs die niet zijn aangewezen door de oorspronkelijke vergunninghouder van een medicijn, maar het toch importeren uit andere landen van de EU en het product verhandelen. Fraxiparine wordt gefabriceerd door Aspen Notre Dame de Bondeville in Frankrijk.

Ten slotte heeft Leo Pharma de vergunning om Tinzaparine te verhandelen en is er één batch release site in Frankrijk van hetzelfde bedrijf.

Werkzame stoffen

Heparine werd oorspronkelijk bereid uit lever maar tegenwoordig vooral uit varkensdarmslijm of, in mindere mate, uit de longen van runderen of schapen.³⁷

Het actieve farmaceutische ingrediënt verschilt per type LWMH, namelijk:

- Fragmin met API Dalteparine
- Clexane met API Enoxaparine
- Fraxiparine met API Nadroparine
- Innohep met API Tinzaparine

³⁶ Alle informatie betreft handelsvergunningen en fabrikanten is verkregen uit de bijsluiters geraadpleegd op: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/>

³⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6152658/>

In de database van EDQM zijn in totaal 11 productielocaties te vinden die in het bezit zijn van een CEP voor een of meer van deze API's, waarvan er 6 in de EU, één in de VS en vier in China gesitueerd zijn.³⁸

De EudraGMDP database geeft informatie over het aantal geregistreerde API fabrikanten, importeurs en distributeurs van de verschillende API's. In navolgende tabel is te zien dat China en Italië de meeste locaties hebben voor productie van heparine. Naast Italië hebben in de EU Frankrijk en Ierland een heparine fabrikant. Op de locatie in Frankrijk worden vrijwel alle stappen in het productieproces doorlopen, terwijl de fabrikanten in Italië zich niet bezig houden met het winnen of modificeren van de verkregen substantie uit dieren, maar wel met het filtreren en formeren van de heparine zouten. De database EudraGMDP verschaft geen informatie betreffende waar de productieprocessen plaatsvinden voor landen buiten de EEA.

Binnen de EU kent Polen de meeste importeurs van heparine; de andere importeurs zijn verspreid over de EU. Overigens betreft ongeveer de helft van de Europese importeurs hun heparine van dezelfde fabrikant in China, namelijk: Yantai Dongcheng Biochemicals. Dit bedrijf exporteert ruwe heparinezout waar vervolgens LMWH's van gemaakt kunnen worden.

Tot slot laat het overzicht zien dat er drie fabrieken zijn in Italië, Frankrijk en Polen die zich bezighouden met het verpakken van heparine, echter is het onduidelijk of het hier gaat om de API of om het eindproduct van heparine.

Tabel 2.3 Aantal bedrijfslocaties per land die zich bezighouden met heparine

| Land | API fabrikant | API importeur | API distributeur | API verpakkingsfabriek |
|------------------|---------------|---------------|------------------|------------------------|
| Italië | 4 | 0 | 3 | 1 |
| Frankrijk | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Slovenië | 0 | 1 | 8 | 0 |
| Polen | 0 | 8 | 5 | 1 |
| Nederland | 0 | 2 | 1 | 0 |
| VK | 0 | 1 | 1 | 0 |
| Oostenrijk | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Verenigde Staten | 3 | 0 | 0 | 0 |
| Ierland | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Brazilië | 2 | 0 | 0 | 0 |
| Argentinië | 1 | 0 | 0 | 0 |
| Portugal | 0 | 3 | 1 | 0 |
| China | 5 | 0 | 2 | 0 |
| Tsjechië | 0 | 2 | 3 | 0 |
| Denemarken | 0 | 0 | 2 | 0 |
| Bulgarije | 0 | 1 | 0 | 0 |
| Kroatië | 0 | 0 | 3 | 0 |
| Slowakije | 0 | 0 | 4 | 0 |

Bovenstaande tabel laat zien dat China de grootste speler is als het gaat om de productie van het API heparine. Geschat wordt dat China verantwoordelijk is voor 80 procent van de wereldwijde heparine productie.³⁹ Dit komt overeen met het gegeven dat China de grootste producent is wat

³⁸ CEP database: https://extranet.edqm.eu/publications/Recherches_SW.shtml

³⁹ <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/95829/swine-fever-in-china-raises-concern-over-heparin-supply-for-us/>

betreft de veehouderij van varkens en dat heparine voornamelijk uit het slachtafval van varkens gemaakt wordt.

De productie van heparine begint met het winnen van darmslijmvlies van koeien en varkens uit slachthuizen. Het is belangrijk dat het hier gaat om slachthuizen waar alleen koeien of varkens geslacht worden. Vervolgens worden de darmslijmvliesen samen met een conserveermiddel vervoerd naar de productielocatie. Het conserveermiddel zorgt er onder andere voor dat de darmslijmvliesen stabiel blijven en dat microbiële groei gelimiteerd wordt. Op de productielocatie wordt dan in een aantal stappen ruwe heparine bereid. Om ervoor te zorgen dat heparine voldoet aan de richtlijnen van overheden worden vervolgens meerdere tests uitgevoerd. Ten slotte wordt de API heparine bereid uit de ruwe heparine. Omdat ruwe heparine komt van dierlijke producten zijn hier belangrijke stappen het verwijderen van bacteriën en het inactief maken van virussen. Het productieproces is lang en ingewikkeld, en kan soms dagen of zelfs weken duren. Hierdoor is de productie vatbaar voor diverse kleine risico's en is een continue monitoring van het productieproces cruciaal.⁴⁰

Hulpstoffen

Naast het API bevat heparine verschillende hulpstoffen. Welke stoffen dit zijn verschilt per producent en type heparine. De meest voorkomende hulpstoffen zijn:

- Benzylalcohol
- Methylparahydroxybenzoesaat
- Natriumchloride
- Propylparahydroxybenzoesaata
- Trinatriumcitraat
- Water
- Zoutzuur
- Calciumhydroxide (Fraxiparine)

Voor natriumchloride en benzylalcohol is het ook mogelijk om een CEP aan te vragen als productielocatie. Zeven bedrijven zijn in het bezit van een CEP voor natriumchloride, waarvan zes in de EU en één in China. Voor benzylalcohol is er één bedrijf in de EU in het bezit van een CEP.

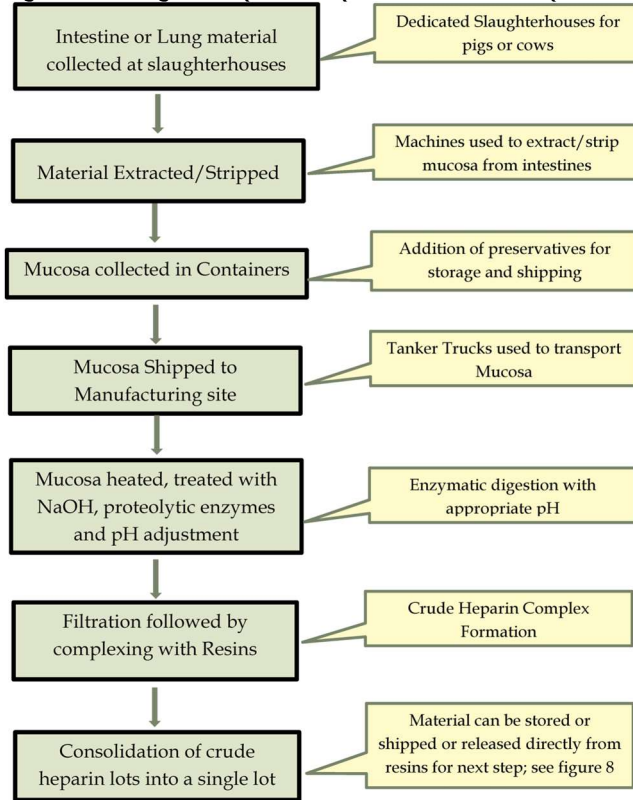
Productie geneesmiddel, verpakking, labelen en vrijgifte

Navolgende figuren geven schematisch de verschillende stappen weer in het productieproces alsmede een kwaliteitsrisico aanpak weer voor deze verschillende stappen. Een gedetailleerde beschrijving van de productie is te vinden in de bron voor deze figuren⁴¹.

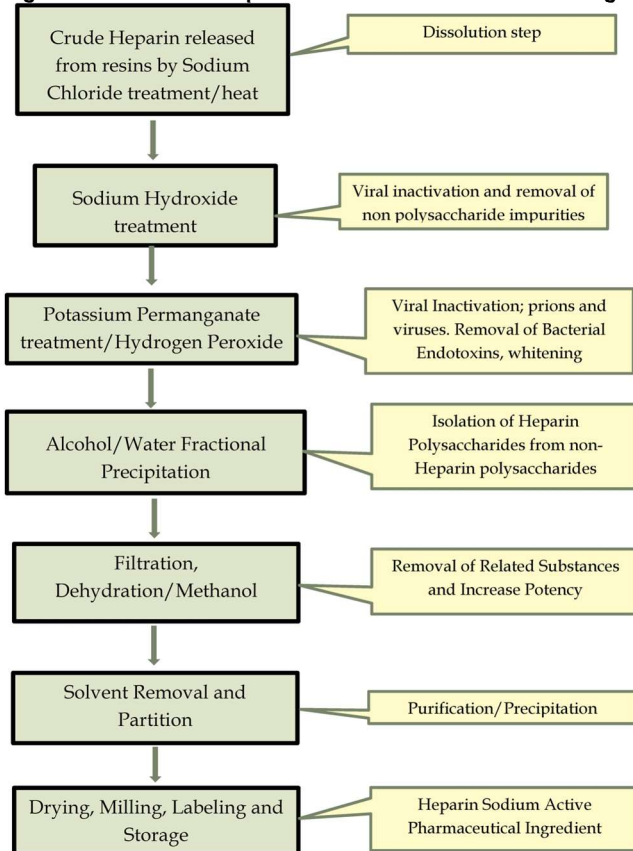
⁴⁰ <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/10760296211052293>

⁴¹ Ali Al-Hakim, General Considerations for Diversifying Heparin Drug Products by Improving the Current Heparin Manufacturing Process and Reintroducing Bovine Sourced Heparin to the US Market, 2021. <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/10760296211052293>

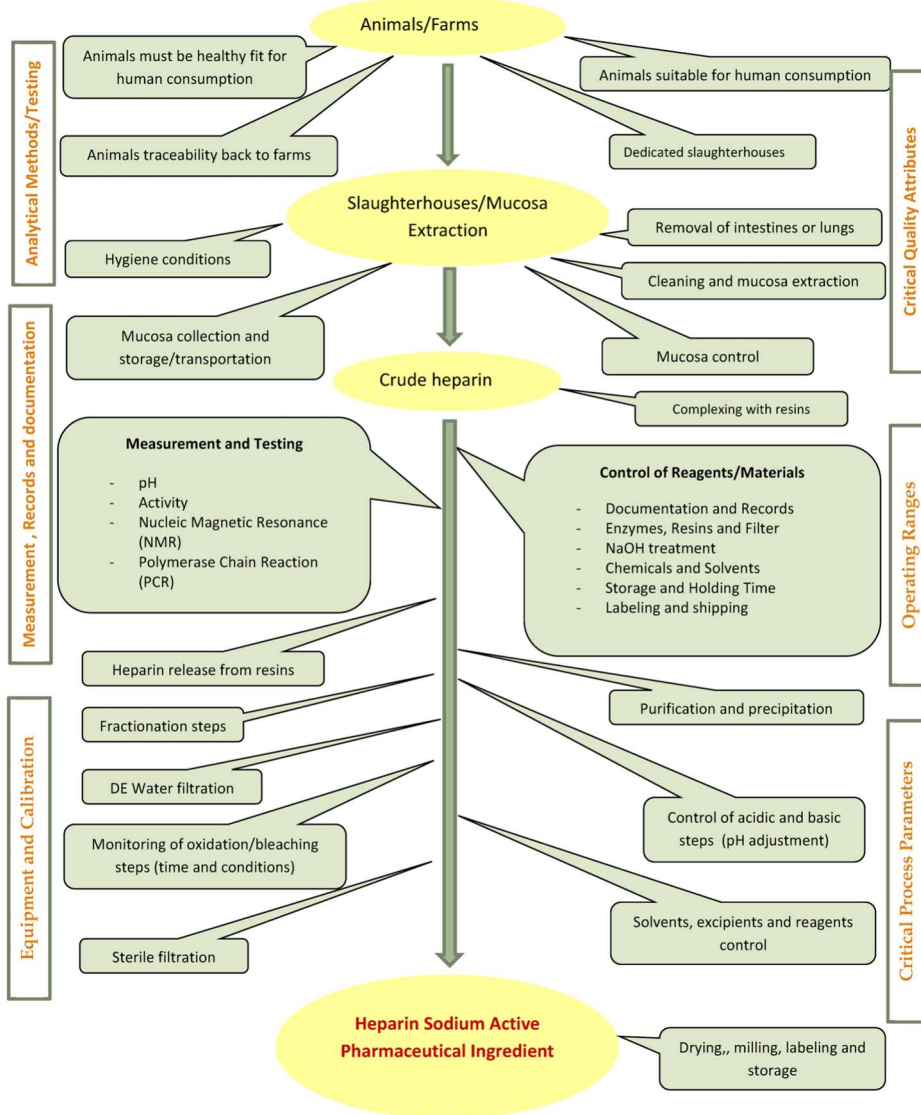
Figuur 2.3 Algemene productieproces voor ruwe heparine



Figuur 2.4 Generieke productiemethode voor de bereiding van heparine sodium (API)



Figuur 2.5 Quality Risk Management Approach

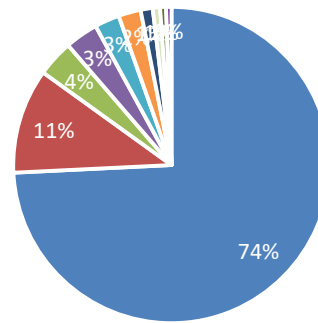


Handelsdata

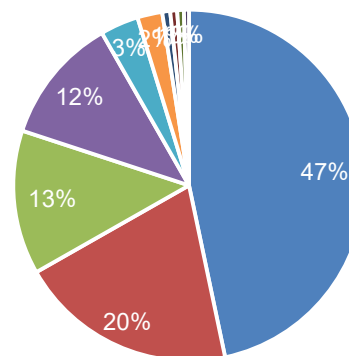
Aanvullend op bovenstaande gegevens over productielocaties zijn er gegevens beschikbaar uit de handelsstatistieken van de Verenigde Naties. Deze data is beschikbaar voor het totaal van heparine en zouten van heparine, dus niet apart voor verschillende stoffen.

Figuur 2.6 Top 10 import landen van heparine en zouten van heparine voor de Nederlandse markt, 2016 (boven) en 2020 (onder)

| Handelspartner | Aandeel van totale importen |
|----------------|-----------------------------|
| USA | 74% |
| United Kingdom | 11% |
| Belgium | 4% |
| Denmark | 3% |
| Italy | 3% |
| Austria | 2% |
| Poland | 1% |
| Germany | 1% |
| Switzerland | 1% |
| France | 1% |



| Handelspartner | Aandeel van totale importen |
|----------------|-----------------------------|
| USA | 46% |
| Ireland | 20% |
| United Kingdom | 13% |
| Belgium | 12% |
| France | 4% |
| Poland | 2% |
| Austria | 1% |
| China | 1% |
| Italy | 1% |
| Sweden | 0% |

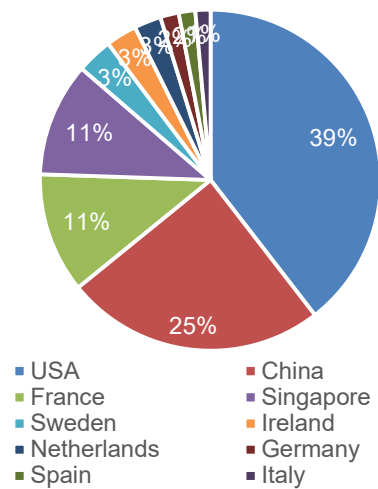


Allereerst zien we dat de groep landen van waaruit Nederland heparine importeert sterk is veranderd in 2020 ten opzichte van 2016. Te zien is dat in 2016 Nederlands grootste import landen de VS en de VK waren, met ruim 70 procent voor de VS en ruim 10 procent voor de VK. In 2020 is dit nog maar ongeveer 46 procent voor de VS, en 13 procent voor de VK. Opvallend is de opkomst van Ierland en België met respectievelijk bijna 20 en 12 procent.

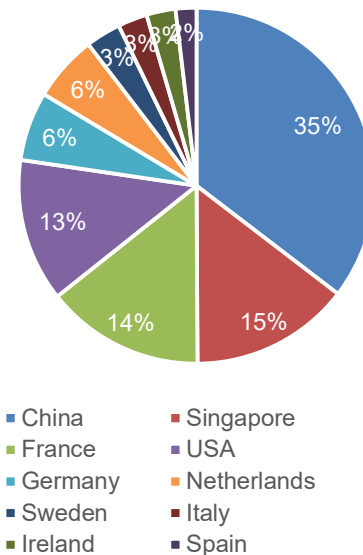
Als we kijken naar de landen die het grootste aandeel hebben in de wereldwijde export van Heparine zien we minder grote verschillen tussen 2016 en 2020. In 2016 was de VS de grootste exporteur met ongeveer 36 procent, voor China met bijna 23 procent en Frankrijk en Singapore met beide ongeveer 10 procent. Het verschil dat we opmerken is dat het marktaandeel van de VS in de wereldwijde export van heparine is gedaald met ongeveer 24 procentpunt. De grootste exporteur is nu China met meer dan 30 procent, daarna volgen Singapore, Frankrijk en de VS met tussen de 11 en 13 procent. Ook interessant is dat Nederland in 2016 verantwoordelijk was voor 2,3 procent van de totale exporten van heparine, waar dit in 2020 5,4 procent bedraagt. Het export aandeel van Heparine in Nederland is dus meer dan twee keer zo groot geworden.

Figuur 2.7 Top 10 exportlanden van heparine en wereldwijd, 2016 (boven) en 2020 (onder)

| Exportland | Aandeel van wereld export |
|-------------|---------------------------|
| USA | 39% |
| China | 25% |
| France | 11% |
| Singapore | 11% |
| Sweden | 3% |
| Ireland | 3% |
| Netherlands | 2% |
| Germany | 2% |
| Spain | 1% |
| Italy | 1% |



| Exportland | Aandeel van wereld export |
|-------------|---------------------------|
| China | 35% |
| Singapore | 15% |
| France | 14% |
| USA | 13% |
| Germany | 6% |
| Netherlands | 6% |
| Sweden | 3% |
| Italy | 2% |
| Ireland | 2% |
| Spain | 2% |



Logistiek

Voor zowel heparine als de gefractioneerde variant zijn er geen strenge of bemoeilijkende voorwaarden voor de opslag temperatuur tijdens opslag en vervoer. Tijdens vervoer moet de temperatuur tussen de twee en acht graden Celsius liggen en de opslagtemperatuur op lange termijn dient tussen de 15 en 30 graden Celsius te zijn.

Gebleken risico's en factoren voor tekorten

De grote risico's bij de productie van heparine lijken te liggen in de manier waarop heparine wordt geproduceerd. Zoals vermeld is het een lang en ingewikkeld proces dat veel monitoring vereist. In combinatie met het feit dat een groot deel van de productie van de grondstof voor heparine in China plaatsvindt, brengt dit risico's met zich mee voor de leveringszekerheid. Dit kwam ook naar voren bij de dodelijke vervuiling van heparine in 2007. Heparine was toen vervuild met de stof OSCS, die afkomstig is uit de Chinese fabriek Changzhou SPL. Dit bedrijf maakte gebruik van een supply chain bestaande uit ongereguleerde laboratoria en boerderijen in het platteland van China.⁴²

⁴² <https://www.scientificamerican.com/article/heparin-scare-deaths/>

Een ander risico voor de leveringszekerheid van heparine is dat er veel vee nodig is om heparine te produceren en dat de voorkeur daarbij steeds meer uit gaat naar varkens. Geschat wordt dat als alleen varkens gebruikt worden er slachtafval nodig is van ongeveer 1 miljard varkens om de wereld in haar jaarlijkse behoefte van heparine te voorzien.⁴³ Met op dit moment minder dan 800 miljoen varkens op de wereld is het niet haalbaar om de benodigde hoeveelheid heparine te produceren.⁴⁴ Daarnaast zijn er tekenen geweest van heparine tekorten die te maken hadden met een uitbraak van Afrikaanse varkenspest, die in China 150 miljoen varkens het leven kostte. Dit was iets minder dan de helft van het totaal aantal varkens in China.⁴⁵

Om deze kwetsbaarheid te verminderen wordt er veel onderzoek gedaan naar alternatieve wijzen van bereiding van heparine. Eén hiervan is om weer over te schakelen naar het gebruiken van koeiendarmslijm. Het gebruik hiervan vindt bijvoorbeeld plaats in Brazilië, Argentinië en India.⁴⁶ Het nadeel van het gebruiken van het darmslijm van koeien is dat de bereide heparine minder krachtig is en dat het moeilijker zou zijn om aan voorwaarden op het gebied van zuiverheid te voldoen.⁴⁷ Recent onderzoek heeft laten zien dat het mogelijk zou moeten zijn om heparine uit koeiendarmslijm te bereiden, mits deze voldoet aan de maximale hoeveelheid onzuiverheid.⁴⁸ Ten slotte wordt er ook veelbelovend onderzoek gedaan naar het produceren van heparine zonder dat daar dieren aan te pas komen.

Samengevat

Er zijn twee soorten geneesmiddelen op basis van heparine verkrijgbaar op de Nederlandse markt, die door verschillende fabrikanten worden geleverd. Veel van deze fabrikanten hebben productielocaties voor deze geneesmiddelen in onder meer Europa, maar wereldwijd zijn fabrikanten van de geneesmiddelen in hoge mate afhankelijk van de levering van grondstoffen voor het actieve bestanddeel heparine uit China. Handelsdata laat daarnaast zien dat Nederland veel (zouten van) heparine importeert uit de Verenigde Staten.

2.4.3 Factsheet: Sartanen

Beschrijving

Sartanen omvat een groep geneesmiddelen die ook wel bekend staat als Angiotensine II-receptor-antagonisten. Ze blokkeren de werking van het bloeddruk verhogende hormoon Angiotensine II. Dit medicijn wordt voorgeschreven aan patiënten met hartfalen, een te hoge bloeddruk of migraine.

Sartanen zijn onder te verdelen in 7 verschillende medicijnen met dezelfde werking maar elk een ander API. Omdat de patenten zijn verlopen zijn er per API meerdere fabrikanten van het geneesmiddel. De werkzame stoffen met tussen haakjes de verschillende merknamen op de Nederlandse markt zijn:

- Candesartancilexetil (Atacand, Candesartan)
- Eprosartanmesilaat (Teveten)
- Irbesartan (Aprovel, Irbesartan)
- Losartan Kalium (Cozaar, Losartan)
- Olmesartanmedoxomil (Olmesartan, Olmetec)
- Telmisartan (Micardis, Telmisartan)
- Valsartan (Diovan, Valsartan, Exart)

⁴³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6152658/>

⁴⁴ <https://www.statista.com/statistics/263964/number-of-pigs-in-selected-countries/>

⁴⁵ <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/95829/swine-fever-in-china-raises-concern-over-heparin-supply-for-us/>

⁴⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6152658/>

⁴⁷ <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/10760296211052293>

⁴⁸ <https://www.usp.org/news/alternative-source-for-heparin-meets-established-quality-standards>

Sartanen zijn in het nieuws geweest vanwege meerdere terugroepacties in 2018 en 2021.⁴⁹ Het ging hier om vervuiling met een stof welke mogelijk kankerverwekkend is.

Producenten

Omdat de verschillen tussen de medicijnen niet groot zijn en productielocaties vaak meer dan één soort sartanen produceren, is ervoor gekozen om twee van de bovengenoemde API's verder uit te diepen wat betreft hun vergunninghouders en fabrikanten, namelijk: Candesartancilexetil en Losartan Kalium.⁵⁰ Deze twee soorten hebben beide een groot aandeel in het totale gebruik van sartanen in Nederland. Daarnaast is Losartan betrokken geweest bij de terugroepactie in 2018.

Candesartancilexetil

Er zijn in totaal 10 bedrijven die een handelsvergunning bezitten om een medicijn met de API Candesartancilexetil in de handel te brengen in Nederland, waarvan er vijf in Nederland zijn gevestigd, één in Slovenië, 2 in Duitsland, één in Zweden en één in Spanje.

Losartan Kalium

Voor de API Losartan zijn er 11 bedrijven met een handelsvergunning voor de Nederlandse markt, waarvan 7 in Nederland, één in Duitsland, één in Italië, één in Zweden en twee in België.

Werkzame stoffen

Candesartancilexetil

Voor de API Candesartancilexetil zijn er 16 productielocaties in bezit van een CEP, waarvan er 2 in Europa zitten, 2 in Israël en 12 in India en China.

Losartan Kalium

Met betrekking tot productielocaties voor het API Losartan die in het bezit zijn van een CEP zitten er geen in Europa, 2 in Israël en 13 in India en China.

De EudraGMDP database bevat informatie over naar het aantal geregistreerde API import, distributie en fabrikanten van Losartan.⁵¹ We kiezen hier voor Losartan omdat dit medicijn het vaakst wordt uitgegeven in Nederland. Te zien is in de volgende tabel dat het grootste deel van de API productie van Losartan plaatsvindt in India en China. Importeurs van de API's bevinden zich verspreid over Europa, met name in Griekenland, Portugal en Polen. De Europese distributie gebeurt vooral vanuit Italië.

Opvallend is dat ongeveer de helft van alle Europese importeurs Losartan importeert van hetzelfde bedrijf, namelijk Zhejiang Huahai pharmaceutical uit China. Naast de API produceert dit bedrijf ook het eindproduct van Losartan; het is onduidelijk in welke vorm de Europese importeurs Losartan importeren.

⁴⁹ Vervuiling 2018: <https://www.igj.nl/onderwerpen/verontreiniging-van-geneesmiddelen-met-nitrosamine> Vervuiling 2021: <https://www.igj.nl/onderwerpen/verontreiniging-van-geneesmiddelen-met-azbt/nieuws/2021/07/13/terugroepactie-aantal-bloeddrukmedicijnen-losartan-valsartan-en-irbesartan>

⁵⁰ Voor deze data is gebruik gemaakt van de bijsluiters te vinden op de geneesmiddeleninformatiebank van Het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG), https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:1:0::NO:RP,1:P0_DOMAIN,P0_LANG:H,NL

⁵¹ <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/displayHome.do>

Tabel 2.4 Aantal locaties per land - Sartanen

| Land | API Fabrikant | API importeur | API distributie |
|-------------|---------------|---------------|-----------------|
| Italië | 0 | 4 | 6 |
| Frankrijk | 1 | 0 | 0 |
| Slovenië | 1 | 4 | 1 |
| Polen | 0 | 5 | 1 |
| Nederland | 0 | 0 | 1 |
| Portugal | 0 | 5 | 1 |
| China | 5 | 0 | 1 |
| Bulgarije | 0 | 2 | 0 |
| Kroatië | 0 | 0 | 1 |
| Slowakije | 1 | 1 | 1 |
| Spanje | 1 | 4 | 1 |
| Malta | 1 | 0 | 0 |
| Cyprus | 0 | 3 | 0 |
| Griekenland | 0 | 9 | 1 |
| India | 4 | 0 | 3 |
| België | 0 | 1 | 1 |
| Letland | 0 | 1 | 1 |

Hulpstoffen

Naast de verschillende API's bevatten de geneesmiddelen meerdere hulpstoffen. De samenstelling van de hulpstoffen verschilt per API en ook per soort binnen de groep van een API. De meest voorkomende hulpstoffen zijn:

- (Cros)Carmellose calcium/natrium
- Hyprolose
- IJzeroxide rood-bruin/geel
- Lactose 1-water
- Macrogol 8000/400/3350
- Magnesiumstearaat
- Maïstzetmeel
- Propyleenglycol
- Mannitol
- Cellulose Microkristallijn
- Hypromellose
- Titaandioxide
- Povidon K 90/30
- Talk
- Crospovidon

Tabel 2.5 CEP houders hulpstoffen Sartanen

| CEP houders | Totaal | EU | VS | Azië |
|------------------------|--------|----|----|------|
| Mannitol | 2 | 2 | - | - |
| Crospovidon | 7 | 1 | 1 | 5 |
| Povidon K 90/30 | 8 | 2 | - | 6 |
| Macrogol | 5 | 3 | 1 | 1 |
| Magnesium stearaat | 4 | 1 | 3 | - |
| Hypromellose | 3 | - | 1 | 2 |
| Croscarmellose natrium | 2 | - | - | 2 |

In de bovenstaande tabel is te zien voor welke stoffen verschillende productielocaties in handen zijn van een CEP vergunning voor de desbetreffende hulpstof. In Europa zijn de locaties geconcentreerd in Duitsland en Zwitserland, terwijl in Azië de meeste productielocaties in China of India zitten.

Productie geneesmiddel, verpakking en labels

Candesartancilexetil

Er staan 29 verschillende locaties geregistreerd als batch release site van het medicijn met de API Candesartancilexetil voor de Nederlandse markt. Deze locaties zijn verspreid over heel Europa, met een kleine concentratie in Duitsland (8), Slovenië (3) en het Verenigd Koninkrijk (3).

Losartan Kalium

Uit informatie uit de bijsluiters blijkt dat er 28 bedrijven geregistreerd zijn als batch release site van het medicijn op basis van Losartan voor de Nederlandse markt, waarvan de meeste zich bevinden in Nederland (5). De rest bevindt zich verspreid over Europa.

Zoals al eerder vermeld hebben er recent twee grote verstoringen in de productieketen plaatsgevonden. Bij beide verstoringen ging het om vervuiling van de medicijnen tijdens het productieproces. In 2018 waren sartanen vervuild met de nitrosamine NMA, NDEA en NMBA welke waarschijnlijk kankerverwekkend zijn. In 2021 ging het om een vervuiling met een azide welke AZBT wordt genoemd en ook mogelijk kankerverwekkend is.

Hoewel er bij geen van beide vervuilingen sprake was van een direct risico, is er wel voor gekozen om alle vervuilde medicijnen van de markt te halen. Bij de vervuiling in 2018 zijn in eerste instantie medicijnen waarvoor de vervuiling niet boven een bepaald limiet kwam niet teruggeroepen. Het bleek hier om een vervuiling te gaan welke afkomstig was van acht fabrieken in China, India en Mexico.⁵² Na berichten over deze vervuiling heeft het EMA maatregelen genomen en geëist dat fabrikanten hun productieproces aanpassen.

Logistiek

Geen van de Sartanen heeft extreme temperatuurcondities nodig om vervoerd of opgeslagen te worden. Op lange termijn moeten de API's opgeslagen worden tussen een temperatuur van 2 en 8 graden Celsius en tijdens het transport is een temperatuur tussen de 15 en 30 graden Celsius nodig.

Onverwachte kostenstijgingen van grondstoffen of transport hebben negatieve invloed gehad op de leveringsketen, veroorzaakt bijvoorbeeld door het wereldwijde tekort aan containers. De lockdowns in China bleken ook problemen te veroorzaken voor de aanvoerketens.

Samengevat

Opvallend bij sartanen zijn allereerst de grote aantallen fabrikanten en CEP-houders. Daarnaast is te zien dat de CEP houders zich voornamelijk in Azië bevinden. Europese importeurs zijn afhankelijk van een beperkt aantal API-producenten in Azië.

Verder zijn er veel verschillende hulpstoffen waarvan enkele ook een behoorlijke hoeveelheid aan producenten verspreid over de wereld hebben. De opslag en transportcondities lijken geen grote problemen te veroorzaken voor de logistieke keten van de sartanen.

⁵² <https://www.nrc.nl/nieuws/2019/02/01/geneesmiddelenagentschap-eist-aanpassing-kankerverwekkend-medicijn-a3652595?t=1649071969>

2.4.4 Factsheet: 5-Fluorouracil

Beschrijving

5-Fluorouracil is een geneesmiddel dat valt onder pyrimidine-antagonisten. Het is een cytostatisch medicijn dat wordt gebruikt voor de behandeling van kanker. Fluorouracil is het actieve farmaceutische ingrediënt. Het eindproduct komt in twee toedieningsvormen voor in Nederland, namelijk: cutaan en systemisch. Cutane 5-Fluorouracil is een crème die gebruikt wordt voor het behandelen van oppervlakkige vormen van huidkanker en de voorstadia daarvan, het staat bekend onder de merknaam Efudix. De systemische variant wordt toegediend via een infuus en wordt gebruikt voor het behandelen van verschillende soorten tumoren. De werkzame stof vernietigt afwijkende cellen en brengt er gezonde cellen voor in de plaats. Ondanks dat 5-Fluorouracil al gepatenteerd is in 1962 is het nog steeds een frequent gebruikte behandelingsmethode tegen kanker. Het patent is nu verlopen.

Werkzame stoffen

De EDQM database laat drie producenten zien die een CEP hebben voor de productie van API Fluorouracil, in China, Israël en Zwitserland.

De EudraGMDP database laat een beperkt aantal geregistreerde producenten zien voor de productie van het API Fluorouracil, twee in Europa (Spanje, Polen) en drie buiten de EU (in de Verenigde Staten, Mexico en China).

Hulpstoffen

Naast het API Fluorouracil bevat het medicijn verschillende hulpstoffen, namelijk:

- Methylparahydroxybenzoesaat
- Paraffine
- Polysorbaat
- Propyleenglycol
- Propylparahydroxybenzoesaat
- Stearylalcohol
- Water
- Natriumhydroxide (Systemisch)
- Stikstof (Systemisch)
- Zoutzuur (Systemisch)

Voor het produceren van hulpstoffen is het ook mogelijk een CEP aan te vragen als productie-locatie, echter wordt dit niet voor alle hulpstoffen gedaan. Voor stikstof zijn 4 productielocaties in het bezit van een CEP, waarvan 3 in Frankrijk en 1 in Italië. Daarnaast is er een productielocatie in Duitsland welke een CEP heeft voor citroenzuur. Ten slotte zijn er nog twee bedrijven met een CEP voor Polysorbaat, één in China en één in Zwitserland.

Productie, vrijgifte, verpakking en labelen

5-Fluorouracil wordt gemaakt door een RNA base te laten reageren met het chemische element fluor in een oplosmiddel.⁵³ Het productieproces is ingewikkeld en vindt plaats in het laboratorium.

Zoals eerder vermeld zijn er verschillende soorten van 5-Fluorouracil. De cutane versie is vooral bekend onder de naam Efudix. Er zijn drie partijen in Nederland welke een vergunning bezitten voor het verhandelen van Efudix, waarvan het bij twee partijen gaat om een parallelimport vergunning.⁵⁴ Alle drie partijen maken gebruik van een fabrikant in Polen. Verder wordt cutaan 5-

⁵³ <https://patents.google.com/patent/US3682917A/en>

⁵⁴ Alle informatie betreft handelsvergunningen en fabrikanten is verkregen uit de bijsluiters geraadpleegd op: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/>

Fluoracil onder de naam Tolak geproduceerd in Frankrijk door Pierre Fabré Medicament Production, wat ook de vergunninghouder is.

Wat betreft de systemische variant van 5-Fluorouracil is enkel Accord Healthcare Limited marktvergunninghouder; dit bedrijf maakt hiervoor gebruik van twee productielocaties, één in de VK en één in Polen.

Logistiek

5-Fluorouracil heeft geen strenge of beperkende voorwaarden voor de opslag temperatuur tijdens opslag en vervoer. Tijdens vervoer moet de temperatuur tussen de twee en acht graden Celsius liggen en de opslagtemperatuur op lange termijn dient tussen de 15 en 30 graden Celsius te zijn.

Risico's

Het grootste risico wat betreft de leveringszekerheid lijkt te liggen bij het geringe aantal producenten. Hoewel hier in de EU en in Nederland geen signalen van zijn geweest, heeft de VS een tekort aan 5-Fluorouracil ondervonden. Het probleem lag hier bij het feit dat de vraag hoog ligt waardoor er bij het wegvallen van een producent nog moeilijk kan worden voldaan aan de benodigde vraag naar het medicijn.⁵⁵ Bovendien, omdat 5-Fluorouracil een generiek medicijn is zijn de prijzen flink gedaald en zijn er minder financiële prikkels voor producenten en groothandelaren om dit medicijn te gaan produceren en verhandelen.⁵⁶

Samengevat

De informatie uit openbare databestanden laat zien dat er een beperkt aantal producenten in Europa actief is van het geneesmiddel 5-Fluorouracil. De werkzame stof wordt op een aantal locaties binnen Europa, maar ook op diverse locaties buiten Europa geproduceerd. Het is niet exact bekend waar de Europese producenten van het geneesmiddel hun werkzame stoffen van betrekken, maar bronnen buiten Europa lijken hiervoor relatief belangrijk te zijn.

2.4.5 Factsheet: Diazepam

Beschrijving

Diazepam is een kalmerings- en geneesmiddel dat behoort tot de benzodiazepinen en voorheen bekend stond als valium. Diazepam vermindert angst en werkt rustgevend en spierverslappend. Het wordt bijvoorbeeld voorgeschreven bij nerveuze spanningen, epilepsie en slapeloosheid. Het actieve farmaceutische ingrediënt diazepam versterkt de activiteit van de zenuw-kalmerende neurotransmitter GABA.

Diazepam is gepatenteerd in 1963 en is tot op heden één van de vaakst voorgeschreven medicijnen. Het patent op diazepam is verlopen in 1985 en het product wordt nu wereldwijd onder meer dan 500 verschillende merknamen verkocht.⁵⁷

Naast het reguliere gebruik wordt diazepam ook misbruikt als genotsmiddel waardoor er een grote illegale handel in is ontstaan. Diazepam werd voorheen gezien als een ongevaarlijk middel, maar vanwege verslavingsgevoeligheid wordt het middel nu minder snel voorgeschreven.

Werkzame stoffen

Voor de API diazepam zijn er drie fabrieken in het bezit van een CEP waarvan twee in India en één in Italië.

⁵⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3283107/>

⁵⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3283107/>

⁵⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3990949/>

De EudraGMDP database bevat vijf registraties van productielocaties van API diazepam in Europa, waarvan drie in Italië, een in Tsjechië en een in Polen.

Hulpstoffen

Naast het actieve farmaceutische ingrediënt zitten in het eindproduct van het medicijn ook nog enkele hulpstoffen. De meest voorkomende zijn:

- Benzoëzuur
- Benzylalcohol
- Ethanol
- Natriumbenzoaat
- Propyleenglycol
- Water
- Cellulose
- Magnesiumstearaat
- Siliciumdioxide
- Zetmeel

Er zijn 4 productielocaties met een CEP voor magnesiumstearaat waarvan drie in de VS en één in Italië. Voor natriumbenzoaat en benzylalcohol heeft alleen een fabriek in Ierland een CEP. Er zijn 5 productielocaties in bezit van een CEP voor cellulose waarvan er twee in India zitten en verder nog één in Duitsland, de VS en Taiwan. Magnesiumstearaat wordt voornamelijk in de VS geproduceerd waar drie productielocaties een CEP hebben maar ook een fabriek in Italië bezit er één voor Magnesiumstearaat. Ten slotte is er één productielocatie in Duitsland in het bezit van een CEP voor ethanol.

Productie, vrijgifte, verpakken en labelen

Diazepam is in Nederland verkrijgbaar onder een aantal verschillende merken en wordt door meerdere bedrijven uitgegeven en verhandeld.⁵⁸ Er zijn in totaal negen verschillende vergunninghouders voor het in handel brengen van diazepam. Hiervan zitten er zes in Nederland, twee in Duitsland en één in België. Deze vergunninghouders hebben samen twaalf batch release sites van diazepam geregistreerd staan in hun bijsluiters. Deze zijn geconcentreerd in Nederland en Duitsland met respectievelijk vier en drie fabrieken. Verder zitten er nog batch release sites in Roemenië, Polen, Hongarije, Spanje en Portugal.

Logistiek

Diazepam heeft geen strenge eisen wat betreft opslag en transport temperatuur. Met een temperatuur van 25 graden Celsius kan het tot wel 18 maanden gebruikt worden.⁵⁹ De aanbevolen opslagtemperatuur is 2-8 graden op lange termijn en voor transport wordt 15-30 graden Celsius geadviseerd.

Samengevat

Er zijn meerdere aanbieders van diazepam actief op de Nederlandse markt. Productie van het geneesmiddel vindt op diverse Europese locaties plaats. Het aantal producenten van de API diazepam is gezien het aantal registraties echter beperkt en geconcentreerd in een beperkt aantal binnen en buiten Europa.

⁵⁸ Voor deze data is gebruik gemaakt van de bijsluiters te vinden op de geneesmiddeleninformatiebank van Het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG),
https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:1:0::NO:RP,1:P0_DOMAIN,P0_LANG:H,NL

⁵⁹ <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/pars/h118084.pdf>

2.4.6 Factsheet: Colistine (polymyxine E)

Beschrijving

Colistine ook wel bekend onder de naam polymyxine E is een antibioticum behorend tot de polymyxinen en is ontdekt in 1949. Colistine is het API in het medicijn wat de doorlaatbaarheid van het membraam van een bacterie verstoort waardoor het zichzelf vernietigd.

Colistine wordt gezien als een laatste redmiddel voor longinfecties, wat betekent dat het pas wordt toegediend als geen ander medicijn werkt. Colistine komt voor in twee vormen: Colistine sulfaat en Colistine natrium. Colistine sulfaat wordt gebruikt voor darminfecties, terwijl colistine natrium wordt gebruikt voor het bestrijden van de bacterie verantwoordelijk voor cystische fibrose.

Naast het gebruik bij mensen wordt colistine ook veelvuldig toegediend aan dieren. Echter kan dit voor problemen zorgen omdat er hierdoor sneller bacteriën kunnen ontstaan die resistent worden tegen colistine.⁶⁰

Grondstoffen

Voor het API Colistine zijn er zeven productielocaties in het bezit van een CEP, waarvan zes in China en één in Denemarken.

Hulpstoffen

Het geneesmiddel bevat alleen het actieve farmaceutische ingrediënt en verder geen hulpstoffen.

Productie, vrijgifte, verpakken en labelen

Colistine is bekend onder verschillende merknamen en wordt door verschillende bedrijven verhandeld. In totaal zijn er 4 bedrijven met een handelsvergunning voor het verhandelen van Colistine in Nederland.⁶¹ Twee hiervan zitten in Nederland en daarnaast nog één in Italië en één in Duitsland. Er is ook nog één bedrijf in Nederland met een parallelimport vergunning.

In de bijsluiters staan in totaal 7 batch release sites van het geneesmiddel Colistine geregistreerd (zie tabel).

| Vergunninghouder | Land vergunningshouder | Land batch release sites |
|----------------------------------|------------------------|--|
| PARI PHARMA GmbH | Duitsland | Duitsland |
| Euro Registratie Collectief B.V. | Nederland | Polen |
| Eureco-Pharma B.V. | Nederland | Roemenië |
| Teva B.V. | Nederland | Verenigd Koninkrijk, Ierland, Nederland, Duitsland |
| Zambon S.p.A. | Italië | Denemarken |

Bron: bijsluiters van de verschillende geneesmiddelen met Colistin (ATC: J01XB01) op Geneesmiddeleninformatiebank.

Logistiek

Colistine dient op lange termijn opgeslagen te worden op een temperatuur tussen de -15 en 25 graden Celsius. Tijdens het transport kan Colistine wel een temperatuur aan tussen de 15-30 graden Celsius, maar dient het bij aankomst direct ingevroren te worden.

Risico's

Gezien de geografische locatie van de CEP houders lijkt er een risico te liggen in de productie keten van Colistine. Bij geopolitieke problemen met China kunnen er gevolgen ontstaan voor de

⁶⁰ <https://www.ntvg.nl/artikelen/antibioticaresistentie-gaat-het-nu-echt-mis>

⁶¹ Voor deze data is gebruik gemaakt van de bijsluiters te vinden op de geneesmiddeleninformatiebank van Het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG), https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:1:0::NO:RP,1:P0_DOMAIN,P0_LANG:H,NL

transportketen. Hoewel er strenge condities zijn voor de opslagtemperatuur van Colistine brengt dit geen significante problemen met zich mee omdat er alleen een vriezer aanwezig dient te zijn.

Samengevat

Meerdere fabrikanten die het geneesmiddel colistine in Nederland op de markt brengen hebben productielocaties in Europa. Gezien het aantal fabrikanten met een CEP lijkt de productie van de API colistine met name in China plaats te vinden.

2.4.7 Factsheet: Avelumab

Beschrijving

Avelumab is het actieve farmaceutische ingrediënt in het innovatieve geneesmiddel Bavencio®, een medicijn dat wordt gebruikt bij volwassenen ter behandeling van een zeldzaam type uitgezaaide kanker – het Merkelcelcarcinoom (MCC). Daarnaast wordt Bavencio®, in combinatie met het middel axitinib, ook gebruikt voor de behandeling van patiënten met gevorderde niercelcarcinoom (RCC). Avelumab is een soort eiwit dat het eiwit PD-L1 onschadelijk maakt door zich er aan te binden. PD-L1 bevindt zich op tumorcellen en zorgt ervoor dat de tumorcellen beschermd zijn tegen het natuurlijke afweersysteem van het lichaam.

Bavencio® is een biotechnologisch medicijn, ontwikkeld en op de markt gebracht door een samenwerking tussen de twee bedrijven Merck KGaA en Pfizer. Het betreft hier een recent ontwikkeld medicijn waarvan het patent nog niet is verlopen. Het EMA heeft in 2017 een voorwaardelijke vergunning uitgegeven, in 2020 is deze omgezet in een volwaardige handelsvergunning.

Het geneesmiddel bevindt zich in de sluis voor dure geneesmiddelen. Dat wil zeggen dat Bavencio® niet wordt vergoed vanuit het basispakket totdat het zorginstituut een positief advies heeft uitgebracht, er een prijsverlaging onderhandeld kan worden en er afspraken gemaakt zijn over gepast gebruik.

Horizonscan geneesmiddelen – een website die zich ervoor inzet om een objectief overzicht weer te geven van de markt van innovatieve geneesmiddelen – schat het aantal gebruikers van Bavencio® in Nederland op 150 tot 200 per jaar. De kosten van Bavencio® worden per jaar in totaal geschat op bijna € 13,6 miljoen. Bovendien wordt er gesproken over een prijsreductie van 30% voordat Bavencio® in het basispakket opgenomen kan worden.⁶²

Werkzame stoffen

Volgens het openbare beoordelingsrapport EPAR van Bavencio® wordt de API avelumab geproduceerd in Zwitserland, door Merck Serono SA, in Corsier-sur-Vevey.⁶³ Het EPAR rapporteert hierover:

The manufacturing process is a cultivation process with nutritive feeds. One vial of the working cell bank (WCB) is thawed and the cell culture is expanded in shake tubes, wave bags and seeding bioreactors. The production bioreactor is harvested after a defined production period and a clarification is performed. The purification process includes three chromatography steps as well as viral inactivation/clearance steps, ultrafiltration/diafiltration (UF/DF), final formulation and final filtration (0.22 µm). Avelumab active substance

⁶² National Healthcare Institute. (2021, 7 december). Avelumab. Horizonscan geneesmiddelen.

<https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/avelumab-oncologie-en-hematologie-blaaskanker/versie3>

⁶³ EMA CMHP, Public Assessment Report Bavencio, 20 July 2017;

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bavencio-epar-public-assessment-report_en.pdf

is stored in polyethylene bags at 2-8°C and shipped to the finished product manufacturing facility at controlled conditions.

Bron: EMA CMHP, Public Assessment Report Bavencio, 20 July 2017

Hulpstoffen

Naast avelumab bevat het geneesmiddel Bavencio® diverse hulpstoffen, namelijk:

- Mannitol, een natuurlijke zoetstof
- IJs azijn, de watervrije vorm van azijnzuur
- Polysorbaat 20, een emulgator om etherische olie met water mengbaar te maken
- Natriumhydroxide, ook wel caustische of bijtende soda genoemd, is een anorganische verbinding met als brutoformule NaOH.
- Water voor injecties.

Voor Mannitol zijn er 2 CEP certificaten in handen van productielocaties, één in Italië en één in Frankrijk.

Productie, vrijgifte, verpakken en labelen

Gezien het bij het API avelumab gaat om een nog gepatenteerde stof is er één type medicijn op de markt die deze API bevat, namelijk Bavencio® van de bedrijven Merck KGaA en Pfizer. De vergunning om Bavencio® in Nederland in handel te brengen is in handen van Merck Europe B.V. te Amsterdam.

De productie van het finale medicijn vindt eveneens in Zwitserland plaats, bij Merck Serono SA in Aubonne, ongeveer 50 kilometer verwijderd van Corsier-sur-Vevey. Het finale productieproces in Aubonne omvat de volgende stappen:

- Samenbrengen van de actieve substanties
- filtering
- gesteriliseerd vullen van de flacons
- visuele inspectie
- het verpakken en labelen van de flacons.

De afdeling van Merck die verantwoordelijk is voor de batch release is Merck Serono S.p.A. in Italië.⁶⁴

Logistiek

Bavencio® heeft een opslagtemperatuur tussen de 2-8 graden Celsius en voordat het toegediend kan worden moet het eerst op kamertemperatuur komen.

Samengevat

De productieketen van avelumab kenmerkt zich doordat zowel de API als het eindproduct in Europa geproduceerd wordt, zij het buiten de EU. Het betreft hier een gespecialiseerd medicijn dat momenteel in Europa alleen in Zwitserland wordt geproduceerd.

2.4.8 Factsheet: DTP-Vaccin (REVAXIS®)

Beschrijving

Het DTP-vaccin biedt bescherming tegen difterie, tetanus en polio. Het vaccin bevat onschadelijk gemaakte gifstoffen van de difterie- en tetanusbacteriën en het poliovirus. Het vaccin is onderdeel van het rijksvaccinatieprogramma wat inhoudt dat kinderen op 9 jarige leeftijd een inenting krijgen

⁶⁴ Batch release: het testen van een medicijn voordat deze wordt vrijgegeven. <https://www.rivm.nl/sites/default/files/2018-11/Batch%20release%20door%20de%20overheid.pdf>

die hen beschermt tot de leeftijd van 19 jaar. Ongeveer 90 procent van alle schoolgaande kinderen is gevaccineerd met een DTP-vaccin.⁶⁵

Bij een wond waarbij sprake is van vervuiling met straatvuil kan indien nodig een extra tetanus prik toegediend worden. Daarnaast wordt een nieuwe dosis van het vaccin ook aanbevolen voor personen ouder dan 19 jaar die een verhoogd risico lopen op een infectie met één van de drie ziektes. Het gaat dan om mensen in bepaalde beroepsgroepen zoals gezondheidszorg, land- en tuinbouwers en beroepsgroepen die veel in aanraking komen met personen afkomstig uit gebieden waar het risico op deze ziektes hoog is. Ten slotte wordt een DTP-vaccinatie ook aangeraden aan personen die reizen naar landen waar deze ziektes heersen.

Marktspelers

Er zijn twee producenten met een vergunning voor het op de markt brengen van een DTP-vaccin in Nederland. Eén van deze producenten is het Franse bedrijf Sanofi dat onder de naam REVAXIS® een DTP-vaccin op de markt brengt. REVAXIS® is een boostervaccin en is niet geregistreerd voor de opbouw van de basisimmunitet.⁶⁶ Sanofi staat ook in veel andere EU landen als leverancier van dit DTP-vaccin geregistreerd.⁶⁷

De tweede producent met een marktvergunning in Nederland is Bilthoven Biologicals (BBio) gevestigd in Bilthoven. BBio is een voormalig onderdeel van het vroegere Nederlands Vaccin Instituut dat in 2012 is overgenomen door een Indiaas bedrijf.⁶⁸ Er loopt op dit moment geen patent op het DTP-vaccin.

Het RIVM sluit elke vier jaar door middel van Europese aanbesteding een nieuw contract af voor de levering van het DTP-vaccin voor het rijksvaccinatieprogramma. Momenteel heeft Sanofi als enige leverancier een contract met het RIVM voor de levering van het DTP-vaccin.

Naast het DTP-vaccin zijn er diverse andere vaccins op de markt waarin DTP is gecombineerd met andere vaccins (zoals kinkhoest in het DKTP-vaccin).⁶⁹ Een overzicht van de bedrijven die op dit gebied actief zijn in de EU laat zien dat Sanofi en GlaxoSmithKline veruit de belangrijkste spelers zijn op deze markt.⁷⁰

Werkzame stoffen en hulpstoffen

De actieve farmaceutische ingrediënten in het DTP-vaccin zijn difterietoxoïde, Poliomyelitis virus type 1-3 en Tetanustoxoïde. Naast de API's bevat het DTP-vaccin ook meerdere hulpstoffen, namelijk:

- Aluminiumhydroxide
- Azijnzuur
- Fenoxylethanol
- Formaldehyde
- Medium 199
- Natriumhydroxide
- Water voor injectie

⁶⁵ RIVM (2020), Vaccinatiegraad en jaarverslag Rijksvaccinatieprogramma Nederland 2019

⁶⁶ <https://www.rivm.nl/nieuws/tijdelijk-revaxis-naast-dtp-vaccin-van-bbio>

⁶⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/diphtheria/tetanus/pertussis-acellular-component-poliomyelitis-inactivated-vaccine-adsorbed-diphtheria/tetanus/pertussis-acellular-component-poliomyelitis-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00001126/202007_en.pdf

⁶⁸ <https://www.bbiov.nl/over-bbio/hoer-het-begon/>

⁶⁹ <https://www.lareb.nl/nl/databank/result?formGroup=&atc=J07CA01>

⁷⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/diphtheria/tetanus/pertussis-acellular-component-poliomyelitis-inactivated-vaccine-adsorbed-diphtheria/tetanus/pertussis-acellular-component-poliomyelitis-list-nationally-authorized-medicinal-products-psusa/00001126/202007_en.pdf

Productie, vrijgifte, verpakken en labelen

REVAXiS® wordt geproduceerd en vrijgegeven in de fabrieken van Sanofi in Frankrijk.⁷¹ Bij de productie wordt gebruik gemaakt van toelevering van grond- en hulpstoffen vanuit verschillende locaties in Europa. Sanofi heeft volgens eigen opgave een groot deel van de productieketen in eigen beheer.

Logistiek

De opslagtemperatuur van het DTP-vaccin dient tussen de 2 en 8 graden Celsius te liggen.

Mogelijke risico's

In oktober 2021 heerste er een tekort aan REVAXiS® waardoor tijdelijk het DTP-vaccin van BBio is gebruikt.⁷² De oorzaak van dit tekort lag niet in een tekort aan grondstoffen maar betrof inconsistentie in de kwaliteit van de grondstof.

Onder de inkoopvoorwaarden van het RIVM is voorzien dat de leverancier een veiligheidsvoorraad van drie maanden dient te garanderen. Om die reden kon RIVM op het moment van productieproblemen de andere producent met een marktvergunning in Nederland inschakelen.

Samengevat

Productie van het DTP-vaccin voor de Nederlandse markt vindt op verschillende locaties in Europa plaats. Productie van het vaccin voor de Nederlandse markt is geconcentreerd bij twee fabrikanten. De productie van vaccins (in het algemeen) is kwetsbaar doordat gebruik wordt gemaakt van een natuurlijk product als grondstof. Vaccins dienen gekoeld te worden vervoerd.

⁷¹ Voor deze data is gebruik gemaakt van de bijsluiters te vinden op de geneesmiddeleninformatiebank van Het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG),

https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:1:0::NO:RP,1:P0_DOMAIN,P0_LANG:H,NL

⁷² RVP Nieuws Jaargang 18, Editie 10, 5 oktober 2021, <https://www.rivm.nl/sites/default/files/newsletters/101500-1613-127689.html>

3 Medische hulpmiddelen

3.1 Welke cases?

Medische hulpmiddelen omvatten “producten die gebruikt worden bij het voorkomen, de diagnose, de behandeling en de ondersteuning van een ziekte of beperking/handicap”.⁷³ De producten zijn apparatuur, software en verbruiksartikelen die een medische toepassing hebben en moeten voldoen aan de Europese regelgeving voor medische hulpmiddelen (MDR).

De productcategorie medische hulpmiddelen bestaat uit een erg diverse groep producten, variërend van eenmalige gebruiksartikelen tot hoogtechnologische medische apparatuur. Relevante kenmerken van geselecteerde producten lopen aanzienlijk uiteen: denk bijvoorbeeld aan het verschil tussen benodigde grondstoffen, productie en transport van mondkapjes en van MRI-scanners. Daarom maken we in dit onderzoek een onderscheid in drie verschillende groepen:

1. *Persoonlijke beschermingsmiddelen waarvan de zorg afhankelijk is*

In dit onderzoek hebben we specifiek gekeken naar het persoonlijke beschermingsmiddel **medische handschoenen**.

2. *Medische gebruiksartikelen*

In dit onderzoek hebben we specifiek gekeken naar de medische gebruiksartikelen **hechtdraad, spuiten en naalden, pipetpunten en pacemakers**.

3. *Medische apparatuur*

In dit onderzoek hebben we specifiek gekeken naar de medische apparatuur **slaapapneu-apparaten**.

Onderstaand analyseren we op het niveau van de subcategorieën van medische hulpmiddelen achtereenvolgens de ketens, de geïdentificeerde risico's, kwetsbaarheden en oorzaken daarvan, en de effecten voor stakeholders.

3.2 Beschrijving ketens

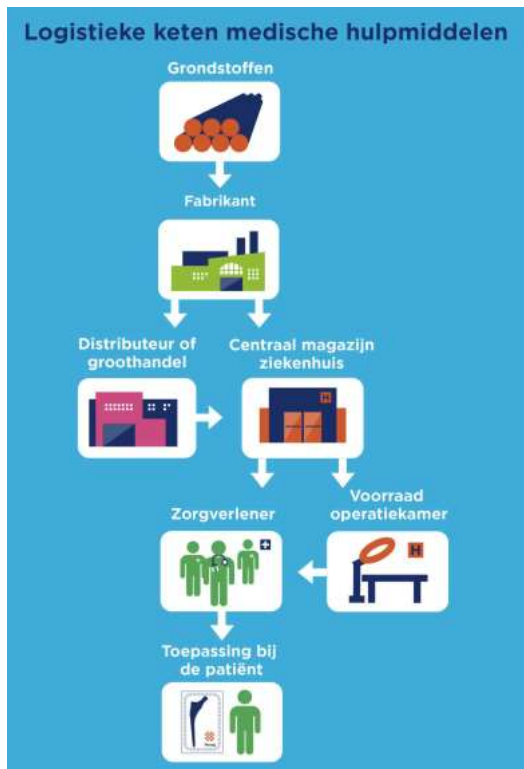
3.2.1 Inleiding

De productie- en toeleveringsketen van medische hulpmiddelen onderscheidt de volgende generieke stappen:

1. Delven en/of inkopen van grondstoffen en halffabricaten
2. Assembleren en kwaliteitscontrole eindproduct op productielocatie
3. Transport van grondstoffen, halffabricaten en eindproducten
4. Op de markt brengen van het product door de vergunninghouder

In de rest van het hoofdstuk worden de ketens van de drie productgroepen binnen de medische hulpmiddelen aan de hand van bovenstaande stappen geanalyseerd. In essentie wordt in elk van de drie productgroepen namelijk dezelfde stappen doorlopen. Omdat dit onderzoek betrekking heeft op de productie- en toeleveringsketen van medische hulpmiddelen, richt de analyse zich voornamelijk op de eerste drie stappen van onderstaande schematische weergave van de keten voor medische hulpmiddelen van de Rijksoverheid.

⁷³ <https://www.rivm.nl/medische-hulpmiddelen>



Bron: Rijksoverheid (2017), 'Afspraken eenduidige codering medische hulpmiddelen ADC'. Beschikbaar op: <https://www.rijksoverheid.nl/binaries/rijksoverheid/documenten/rapporten/2017/06/20/rapportage-afspraken-eenduidige-codering-medische-hulpmiddelen/rapportage-afspraken-eenduidige-codering-medische-hulpmiddelen.pdf>

MDR en CE-certificering

Een stap die niet onderscheiden wordt in het schema van de Rijksoverheid, maar wel een belangrijke factor vormt voor de toelating en beschikbaarheid op de medische hulpmiddelen markt is kwaliteitscontrole. Onder de MDR is voor elk van de drie productgroepen een CE-markering verplicht, maar er bestaat wel verschil tussen de intensiteit van de benodigde kwaliteitscontroles: medische hulpmiddelen uit hogere risicoklassen (zoals medische apparatuur en sommige gebruiksartikelen) worden strikter gecontroleerd dan persoonlijke beschermingsmiddelen. Zo moet in de ontwerpfase klinisch onderzoek worden verricht, gevolgd door productcontrole en certificering door een onafhankelijke instantie en is tot slot na marktintroductie post-market surveillance vereist.⁷⁴ Certificering heeft weliswaar invloed op beschikbaarheid van medische hulpmiddelen, maar is niet direct onderdeel van de productie- en toeleveringsketens. Daarom wordt dit onderdeel in onderstaande ketenbeschrijving niet meegenomen.

Hoewel de stappen in grote lijnen gelijk blijven kan er wel verschil bestaan in de omvang en complexiteit van de productieketens. Naast het feit dat de productieketens geografisch erg verspreid zijn, vereisen sommige medische hulpmiddelen grondstoffen waarvan de productie geconcentreerd is in een kleine groep landen en componenten waar hoge specialisatie voor benodigd is. In de toeleveringsketen voor medische hulpmiddelen staat de fabrikant centraal: daar worden de componenten verzameld voor de eindassemblage van het product of worden grondstoffen verwerkt tot halffabricaten of een eindproduct. Fabrikanten produceren de benodigde componenten nagenoeg nooit volledig zelf en worden bevoorradt door diverse leveranciers. De mate van verticale integratie in de toeleveringsketen voor de medische hulpmiddelen verschilt per product en fabrikant enorm. Vanwege risico's en kwetsbaarheden in de toeleveringsketens voor bepaalde grondstoffen en componenten die aan het oppervlak zijn gekomen tijdens de Covid-crisis, hebben afhankelijkheden bij leveranciers specifieke aandacht gekregen.

⁷⁴ Het volledige kwaliteitscontroleproces wordt uiteengezet en schematisch weergegeven op Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (2022), 'Achtergrond toezicht medische technologie'. Beschikbaar op: <https://www.igj.nl/zorgsectoren/medische-technologie/achtergrond-toezicht-medische-technologie>

In het vervolg van paragraaf 3.2 zetten we voor elk van de vier ketenschakels de geïdentificeerde kenmerken uiteen. We doen dit apart voor elk van de productgroepen; persoonlijke beschermingsmiddelen waarvan de zorg afhankelijk is, medische gebruiksartikelen en medische apparatuur. De ketenschakels worden behandeld op basis van de mate waarin relevante kenmerken zijn geïdentificeerd. Dit kan betekenen dat een ketenschakel bij de ene productgroep uitvoerig wordt behandeld en bij een andere ketenschakel ontbreekt. Een voorbeeld is de ketenschakel kwaliteitscontrole, waarvan bekend is dat deze uitvoeriger is voor meer geavanceerde medische hulpmiddelen, zoals apparatuur en sommige gebruiksartikelen, en daardoor een grotere impact heeft op deze productgroepen.

3.2.2 *Persoonlijke beschermingsmiddel waarvan de zorg afhankelijk is*

Delven of aankopen van grondstoffen en halffabricaten

Persoonlijke beschermingsmiddelen waarvan de zorg afhankelijk is zijn veelal relatief eenvoudig te vervaardigen producten, geschikt voor eenmalig of kortstondig gebruik. De bestanddelen kunnen per product erg uiteenlopen. In de regel zijn het echter producten die bestaan uit enkele grondstoffen. Zo bestaat het beschermingsmiddel dat geanalyseerd is in dit onderzoek, medische handschoenen, uit twee essentiële grondstoffen: latex en nitril. Beide grondstoffen zijn sterk geconcentreerd in Zuidoost Azië en met name in Maleisië, waardoor een geografische afhankelijkheid bestaat van aanlevering uit deze regio. Hoewel dit niet per se representatief is voor de samenstelling van andere beschermingsmiddelen, is het gezien het veelal beperkte aantal bestanddelen wel relevant geografische afhankelijkheden van deze grondstoffen in kaart te brengen. Een vereenvoudigd voorbeeld van de toeleveringsketen voor een persoonlijk beschermingsmiddel is weergegeven in Figuur 3.1.

Assembleren en kwaliteitscontrole eindproduct op productielocatie

Het productieproces van persoonlijke beschermingsmiddelen is over het algemeen relatief eenvoudig. Het voornaamste potentieel complicerende element is dat de beschermingsmiddelen waarvan de zorg afhankelijk is een enorme differentiatie kunnen kennen in soorten en maten. Bovendien kan het, afhankelijk van de gebruikte grondstoffen, ook een energie intensief en milieuvervuilend proces zijn. Vanwege commerciële overwegingen worden medische handschoenen in bulk geproduceerd resulterende in grote productiefaciliteiten. Omdat het aanhouden van voorraden zowel kapitaal- als opslagkosten met zich meebrengt, houden fabrikanten hun voorraden doorgaans, in overeenstemming met just-in-time productie, zo klein mogelijk. De impact van kwaliteitscontroles is voor dit type producten relatief beperkt.

Omdat persoonlijke beschermingsmiddelen veelal in bulk worden geproduceerd zijn schaal en significante investeringen noodzakelijk voor het oprichten van een productielijn. Dit maakt markttoetreding of uitbreiding bij bestaande producenten op korte termijn lastig te realiseren. Zo zou dit voor medische handschoenen twee tot drie jaar kunnen duren volgens geconsulteerde marktpartijen. In overeenstemming met de verzamelde handelsgegevens voor de wereldwijde export van medische handschoenen, verklaren geconsulteerde marktpartijen aanzienlijk afhankelijk te zijn van productiefaciliteiten in Zuidoost Azië voor medische handschoenen.

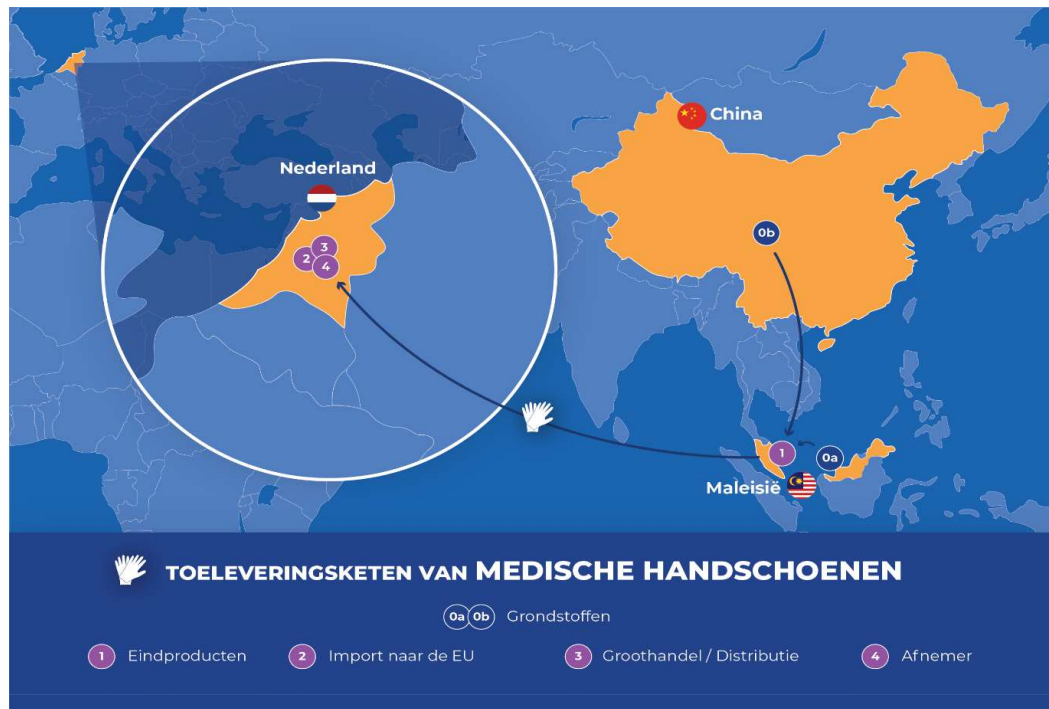
Deze afhankelijkheid is het gevolg van het feit dat het economisch niet haalbaar is om massaproductie van persoonlijke beschermingsmiddelen in Nederland of andere delen van de EU te laten plaatsvinden. In het specifieke geval van medische handschoenen bieden de gevestigde productiefaciliteiten in Azië, die voortgekomen zijn uit de lokale grondstofwinning van natuurrubber, voldoende keuze en vrijheid om medische handschoenen volgens specifieke kenmerken (in het gebruik van materialen, specificatie kenmerken, en design) te produceren. Zo kunnen in Maleisië

productielijnen gehuurd of geleased worden waarin Nederlandse producenten hun medische handschoenen in Nederland kunnen ontwerpen en testen, en via raamwerkcontracten kunnen laten produceren in Maleisië. Hierin biedt het opstellen van een distributiecentrum in Maleisië voldoende mogelijkheden om te kiezen tussen verschillende fabrikanten die hun productiefaciliteiten beschikbaar stellen wanneer er belemmeringen ontstaan bij een bepaalde fabrikant of wanneer er additionele productielijnen noodzakelijk zijn om een verhoging in vraag te voorzien.

Transport van grondstoffen, halffabricaten en eindproducten

Voor persoonlijke beschermingsmiddelen geldt dat logistiek veelal in bulk plaatsvindt. Producten worden in massa verpakt, verkocht en verscheept. Concurrentie vindt veelal plaats op efficiëntie, waardoor marges laag zijn en commerciële overwegingen producenten ertoe bewegen via zeevracht te vervoeren. Vanuit productielocaties in Azië is de leveringstijd aanzienlijk, zo duurt het gemiddeld zes weken voor medische handschoenen om in Nederland aan te komen. Sinds de COVID-19 pandemie bestaan aanzienlijke beperkingen op de containercapaciteit en zijn vervoerskosten voor persoonlijke beschermingsmiddelen sterk toegenomen.

Figuur 3.1 Voorbeeld van toeleveringsketen voor medische handschoenen



Bron: Openbare informatie en expert interviews, aanzienlijk vereenvoudigd voorbeeld van toeleveringsketen

3.2.3 Medische gebruiksartikelen

Delven of aankopen van grondstoffen en halffabricaten

Onder medische gebruiksartikelen valt een brede verscheidenheid aan producten, die in samenstelling en complexiteit uiteenlopen. Zo zijn er veel disposable medische gebruiksartikelen, geschikt voor eenmalig gebruik, zoals pipetpunten, hechtdraad, spuit en naalden. Analyse van deze artikelen leert dat ze evenals beschermingsmiddelen vaak bestaan uit een of enkele grondstoffen, die in het geval van de geselecteerde producten een lage mate van geografische concentratie hebben. Als gevolg hiervan is het goed mogelijk voor afnemers om een gediversifieerd netwerk van toeleveranciers voor de grondstoffen te ontwikkelen.

Voor een groot aantal medische gebruiksartikelen zijn olie gerelateerde halffabricaten vereist, zoals synthetisch polymeer fiber (hechtdraad), polymeren (spuiten en naalden) en polypropyleenhars

(pipetpunten). Omdat deze halffabricaten voor verschillende medische gebruiksartikelen zijn aangewezen als belangrijkste hoofdonderdeel, zijn de productiefaciliteiten van de medische eindproducten in de meeste gevallen nabij de locatie waar grondstofwinning en -verwerking plaatsvindt. Een vereenvoudigd voorbeeld van de toeleveringsketen van hechtdraad is weergegeven in Figuur 3.2.

Assembleren en kwaliteitscontrole eindproduct op productielocatie

De geanalyseerde medische gebruiksartikelen kennen een grote mate van productdifferentiatie. Producten als hechtdraad, spuiten en naalden komen voor in talloze variaties in omvang, materiaal en toepassing. Hoewel de productieprocessen zich in termen van complexiteit en aantal gebruikte componenten en grondstoffen lenen voor bulkproductie, is het voor producenten lastig elk van de mogelijke varianten in massa te produceren.

Het productieproces van disposable medische gebruiksartikelen moet aan hoge niveaus van nauwkeurigheid voldoen. Denk bijvoorbeeld aan de exacte afmetingen van pipetpunten of de samenstelling van een hechtdraad: een specifiek type dient over de gehele productielijn identiek te zijn vormgegeven. Ook moeten deze producten steriel worden geproduceerd. Als gevolg hiervan bestaan er strenge kwaliteitseisen en veiligheidscertificaten voor de productie van medische gebruiksartikelen. Technologische specialisatie in de productie van de gebruiksartikelen speelt daarom een grotere rol in productieketens, terwijl geografische concentratie minder van belang is. Veel productieketens zijn (deels) gevestigd in Europa om gespecialiseerd personeel, kwaliteit en continuïteit van toeleveringsketens te waarborgen, zoals essentiële schakels van productieketens voor pacemakers, hechtdraad, pipetpunten, spuiten en naalden.

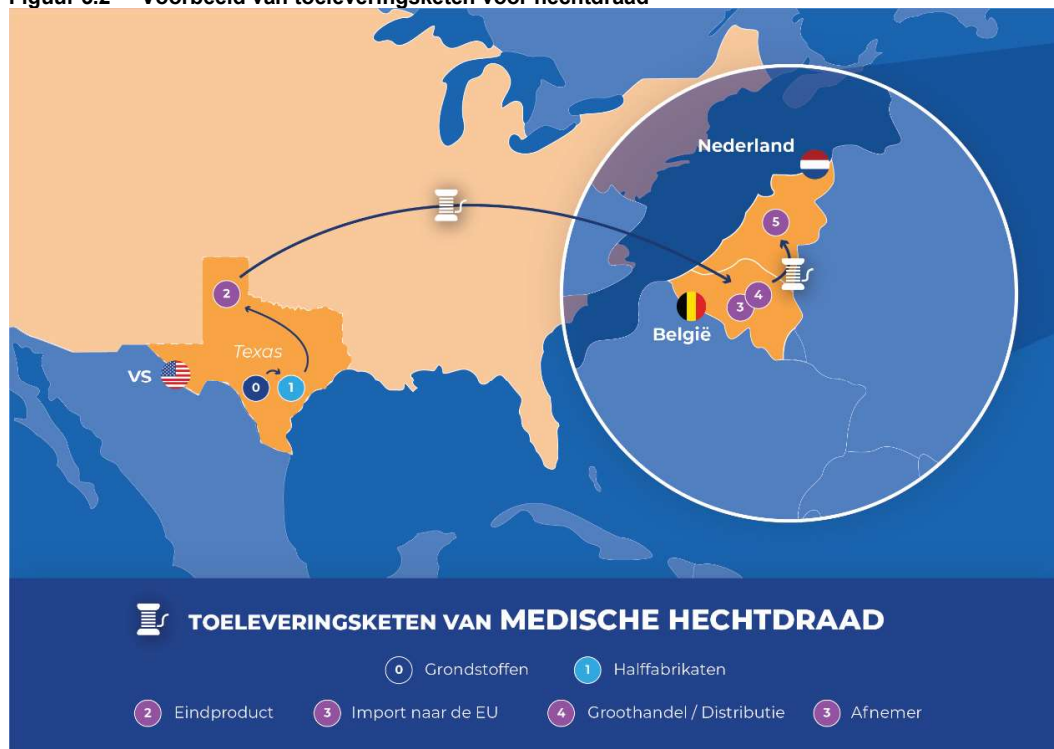
Transport van grondstoffen, halffabricaten en eindproducten

In tegenstelling tot persoonlijke beschermingsmiddelen zijn de productieketens van pipetpunten geografisch breed verspreid. Vanwege de vereiste technische en technologische expertise vindt een deel van de productie van bijvoorbeeld pacemakers, pipetpunten, hechtdraad, spuiten en naalden binnen de Europese Unie plaats. De vervaardigde eindproducten worden in bulk direct of via distributeurs verkocht aan eindgebruikers. Omdat de productie lokaal plaatsvindt is transport relatief betaalbaar en is de kans op verstoringen in het transportnetwerk beperkt.

Op de markt brengen van het product door de vergunninghouder

Door de grote diversiteit aan varianten van gebruiksartikelen, in termen van samenstelling, toepassing en omvang, hebben verkopers een voorraad aan te houden voor een breed assortiment. In de praktijk kan dit producenten er toe leiden niet van elke variant in bulk voorraden aan te leggen. Plotse toename van de vraag naar een specifieke variant van een gebruiksartikel kan dan lastig op te vangen zijn. Wel is het zo dat varianten in dermate grote mate op elkaar lijken dat groothandelaren en producenten in de meeste gevallen alternatieven kunnen bieden als voorraden van een specifieke variant zijn uitgeput.

Figuur 3.2 Voorbeeld van toeleveringsketen voor hecht draad



Bron: Openbare informatie en expert interviews, aanzienlijk vereenvoudigd voorbeeld van toeleveringsketen

3.2.4 Medische apparatuur

Delven of aankopen van grondstoffen en halfabricaten

Medische apparaten zijn veelal hoogtechnologische producten bestaande uit tientallen of honderden onderdelen, waaronder zeldzame grondstoffen en mechanische en elektronische componenten. Door de vele componenten waar de apparatuur uit bestaat, zijn de toeleveringsketen geografisch breed verspreid.

Met name de toelevering van essentiële elektronische componenten zoals halfgeleiders is door krapte en verstoringen aanzienlijk beperkt. De productie biedt gelimiteerde opschalingsmogelijkheden vanwege meerdere redenen. Zo hebben de halfgeleiders een complexe productieproces, zijn aanzienlijke investeringen en expertise benodigd voor het opzetten van additionele productielijnen, en is de productie geconcentreerd in enkele Aziatische landen (met name in China, Taiwan en Zuid Korea). Vanwege de afhankelijkheid van productie in Azië, hebben de relatief strikte COVID-19 lockdowns in die regio met tijdelijke sluiting van productiefaciliteiten geleid tot een aanzienlijke druk op de toeleveringsketen van deze componenten.

Andere componenten met tekorten zijn mechanische componenten en accu's en batterijen. Voor de toeleveringsketen van deze componenten geldt eveneens dat ze zeer gespecialiseerde kennis en capaciteiten voor de vervaardiging vereist, waardoor vergunninghouders zich gedwongen zien de productie van bepaalde componenten uit te besteden aan specialistische partijen die het efficiënter kunnen produceren.

Commerciële overwegingen en just-in-time productieprocessen maken dat buffervoorraden bij leveranciers van dit type componenten in de regel beperkt zijn. Wanneer er een kritisch component mist voor het assembleren van de medische apparaten worden deze gekocht op de spotmarkt tegen hogere prijzen of wordt de voltooiing van de productie uitgesteld tot de relevante componenten zijn ontvangen.

Een ander, duurzamer medisch gebruiksartikel en medisch apparaat dat is geanalyseerd is de pacemaker. Dit product bestaat uit een groter aantal grondstoffen, waaronder in veel gevallen zeldzame essentiële grondstoffen, zoals titaan. Dit is een kritieke en moeilijk vervangbare grondstof die voornamelijk in China, Japan en Rusland gedolven wordt. Computerchips, accu's en batterijen zijn andere componenten die essentieel zijn voor de assemblage van het eindproduct. De toeleveringsketens voor deze componenten zijn geografisch aanzienlijk verspreid en geconcentreerd. Dit vormt een potentiële kwetsbaarheid voor de leveringszekerheid. Volgens geconsulteerde marktpartijen verschillen de mate van verticale integratie in de toeleveringsketen tussen bepaalde fabrikanten enorm. Zo zouden bepaalde fabrikanten van pacemakers zoveel mogelijk essentiële componenten zelf produceren, om beschikbaarheid van de voornaamste componenten te waarborgen. Een vereenvoudigd overzicht van de toeleveringsketen van pacemakers is weergegeven in Figuur 3.3.

Assembleren en kwaliteitscontrole eindproduct op productielocatie

Medische apparaten hebben een complex productieproces waarbij veel (elektronische) componenten benodigd zijn. Verticale integratie is hierin vaak gelimiteerd door de specialisering die benodigd is voor de productie van sommige componenten en vanwege commerciële overwegingen. Sommige producenten van de medische apparaten sluiten ook overeenkomsten met derde partijen om de productie ervan uit te besteden.

De complexiteit en vele componenten die benodigd zijn voor het produceren van apparatuur maakt de wereldwijde toeleveringsketens gevoelig voor ontregelingen. Tijdens de COVID-crisis zijn dergelijke ontregelingen aan het oppervlak gekomen, veroorzaakt door logistieke vertragingen in essentiële componenten, accu's, elektronische en mechanische componenten, en gebrek aan productiecapaciteiten. Zo is door de gehele bevoorradingsketen een onoverkomelijke piek ervaren in de vraag naar slaapapneu beademingsapparaten, met gevolgen voor de beschikbaarheid van de bijbehorende elektronische en mechanische componenten.

Ook na het produceren van een medisch apparaat, dragen producenten zorg voor het controleren van de kwaliteit en prestaties ervan. Meer dan voor de andere productgroepen binnen de medische hulpmiddelen is dat een factor van belang bij medische apparatuur. Het komt regelmatig voor dat producenten (een deel van) hun productie moeten terugroepen vanwege ontwerp- en productiefouten die kunnen leiden tot veiligheidsproblemen.

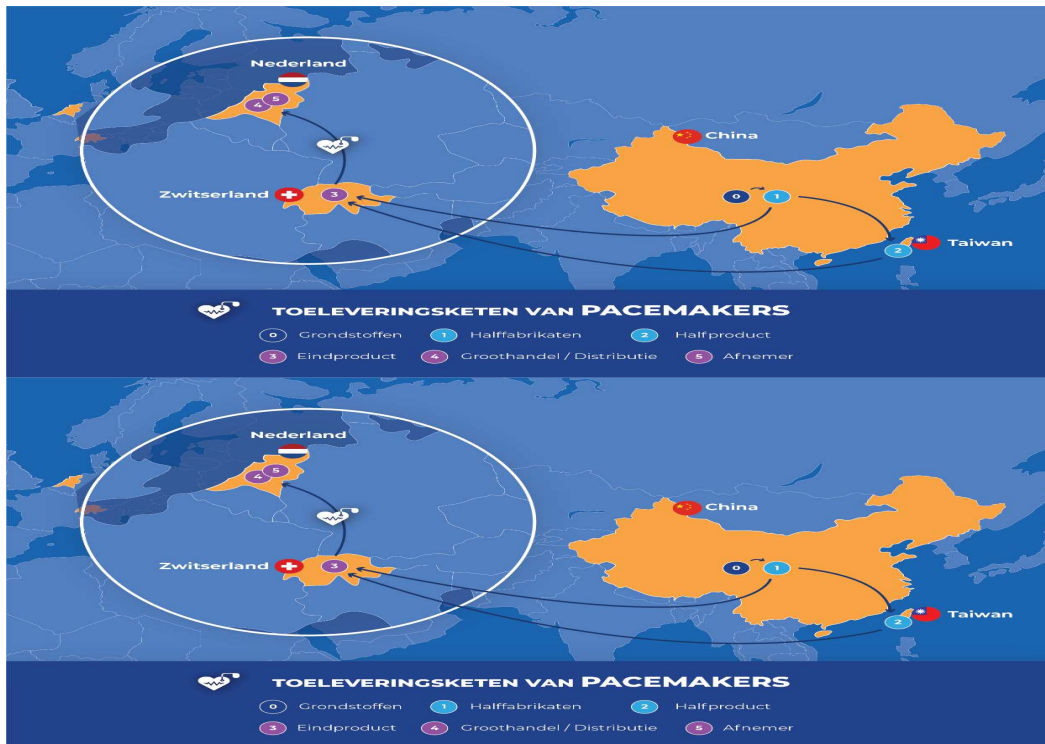
Transport van grondstoffen, halffabricaten en eindproducten

De meerderheid van de componenten voor medische apparatuur wordt in reguliere tijden in bulk vervoerd via zeevracht. De onverwachte piek in de vraag als gevolg van de COVID-19 crisis heeft producenten ertoe aangezet componenten in kleinere hoeveelheden via luchtvracht te laten aanvoeren om sneller en efficiënter productie op te schalen. Zulke alternatieve transportmethodes zijn voor fabrikanten echter voor de meeste producten economisch niet te veroorloven bij reguliere drukte.

Op de markt brengen van het product door de vergunninghouder

Gegeven de specialistische aard van medische apparaten zijn enkel bemiddelde en gespecialiseerde bedrijven in staat om producten te ontwerpen, produceren en verkopen. Als gevolg hiervan is voor ieder type medische apparatuur de markt vaak verdeeld over een klein aantal producenten. Voor sommige type apparaten bevindt tenminste één van deze partijen zich in de EU, voor andere type apparaten is dit niet het geval. Europese afnemers zijn in dat geval afhankelijk van import uit derde landen. Producten van derde landen moeten in dat geval ook voldoen aan de strikte kwaliteitseisen die gelden voor medische apparatuur in de EU.

Figuur 3.3 Voorbeeld van toeleveringsketen voor pacemakers



Bron: Openbare informatie en expert interviews, aanzienlijk vereenvoudigd voorbeeld van toeleveringsketen

3.3 Risico's en kwetsbaarheden, oorzaken

De grote diversiteit aan producten binnen de categorie medische hulpmiddelen leidt tot een vergelijkbare verscheidenheid aan productie- en toeleveringsketen. Zo bleek uit de vorige paragraaf dat veel medische apparatuur hoogtechnologisch is en samengesteld wordt uit talloze grondstoffen en halfabrikaten, terwijl sommige verbruiksartikelen en persoonlijke beschermingsmiddelen in relatief eenvoudige productieprocessen met een beperkt aantal grondstoffen worden vervaardigd. Logisch gevolg hiervan is dat de geïdentificeerde en mogelijke risico's en kwetsbaarheden in de keten verschillen tussen de drie subcategorieën en hieraan andere oorzaken ten grondslag liggen.

In deze paragraaf zoomen we per subcategorie in op de belangrijkste risico's, kwetsbaarheden, en bijbehorende oorzaken.

Persoonlijke beschermingsmiddelen waarvan de zorg afhankelijk is

Het aanbod, vraag en toepassing van persoonlijke beschermingsmiddelen kent een grote diversiteit en dynamische markt. Hoewel medische handschoenen de enige casus van persoonlijke beschermingsmiddel in deze analyse is, zijn marktpartijen geconsulteerd die actief zijn in een grote variëteit aan persoonlijke beschermingsmiddelen. Tijdens deze consultaties zijn medische handschoenen besproken, maar zijn ook belangrijke inzichten verzameld over de toeleveringsketen van persoonlijke beschermingsmiddelen in den brede. Daarom reflecteren we in deze analyse niet enkel op de leveringszekerheid van medische handschoenen, maar schetsen we ook een generiek beeld van de ervaren risico's voor de leveringszekerheid voor de bredere medische productgroep.

Delven of aankopen van grondstoffen en halfabrikaten

Het feit dat persoonlijke beschermingsmiddelen in de regel relatief eenvoudige producten zijn, bestaande uit enkele grondstoffen leidt tot een potentiële kwetsbaarheid in de aanvoering ervan.

Met name als het beschermingsmiddel een schaarse of geografische geconcentreerde grondstof bevat kan het lastig zijn om aanvoerlijnen zodanig te diversifiëren dat in crisissituatie ook voldoende voorraad beschikbaar is. Wel staat de houdbaarheid van persoonlijke beschermingsmiddelen enige mate van voorraadopbouw toe, maar deze kwetsbaarheid beperkt kan worden.

Assembleren en kwaliteitscontrole eindproduct op productielocatie

Het geanalyseerde persoonlijke beschermingsmiddel kenmerkt zich door een relatief eenvoudig en ongespecialiseerd productieproces en een beperkt aantal benodigde grondstoffen. Dergelijke productkenmerken lenen zich uitstekend voor massaproductie: het produceren van zo hoog mogelijke aantallen tegen zo laag mogelijke kosten, waarbij geconcurrereerd wordt op basis van flinterdunne marges. Technologische specialisatie is in een dergelijk proces van ondergeschikt belang aan het minimaliseren van kosten. Zo zal productie zich concentreren op locaties met geografische nabijheid of ononderbroken beschikbaarheid van de primaire grondstoffen, om kosten voor transport te minimaliseren en grip op levering te vergroten. Andere drijvers zijn locaties met minimale kosten met betrekking tot administratieve lastendruk, vestiging, arbeid en het voldoen aan lokale regelgeving. Vanwege de hoge eisen die in de EU, en dus in Nederland, worden gesteld op het gebied van veiligheid, milieu en arbeidsvoorwaarden, is het veelal niet economisch rendabel of juridisch onmogelijk om lokaal productielijnen op te zetten voor productie van dit type medische hulpmiddelen. Dit heeft tot gevolg dat de Nederlandse markt voor dit type medische hulpmiddelen afhankelijk is van productie in derde landen.

Transport van grondstoffen, halffabricaten en eindproducten

Persoonlijke beschermingsmiddelen worden vaak in bulk geproduceerd, waardoor het aantrekkelijk is productie te verplaatsen naar lagelonenlanden buiten de EU om kosten te drukken. In dergelijke gevallen moet het transport over grote afstand plaatsvinden. Omdat dit type product in de regel in bulk wordt verscheept hebben zich in de afgelopen periode reeds significante belemmeringen voorgedaan in de zeevracht, als gevolg van gelimiteerde containercapaciteiten en de daarmee samenhangende sterk stijgende containerprijzen. De lage marges maken uitwijken naar duurdere transportmodaliteiten, zoals luchtvracht, in normale marktomstandigheden onrendabel. Dit gebeurt alleen indien de afnemer bereid is de hogere (transport)kosten te vergoeden.

Tegelijkertijd merkten marktpartijen tijdens de COVID-19 pandemie dat de relatief lange transportperiode bij zeevracht het lastig maakt te anticiperen onverwachte piek in de vraag naar persoonlijke beschermingsmiddelen. Hoewel de middelen in massa worden geproduceerd en er wereldwijd voldoende productiecapaciteit beschikbaar is, leidde de ongestructureerde en volatiele vraag van afnemers tot tekorten. Zeker in het geval van een product voor eenmalig gebruik wordt de vraag sterk beïnvloed door patiëntenstromen en de landelijke gezondheidssituatie.

Op de markt brengen van het product door de vergunninghouder

Tijdens de COVID-19 pandemie ondervonden marktpartijen dat handelsafspraken met derde landen niet altijd even strikt werden nagekomen. Regelmatig werden bestaande contracten niet gerespecteerd door producenten. In plaats daarvan werd de toegenomen vraag en betalingsbereidheid aangewend om producten aan de hoogste bidder te verkopen.

Medische gebruiksartikelen

Veel van hetgeen van toepassing is op persoonlijke beschermingsmiddelen geldt ook voor de geanalyseerde disposable medische gebruiksartikelen.⁷⁵ Zo is het productieproces minder complex dan van medische apparatuur en maakt het gebruik van slechts een of enkele grondstoffen of

⁷⁵ De productie- en toeleverketens van medische gebruiksartikelen in de vorm van apparaten, zoals pacemakers, tonen in hun ketens en bijbehorende risico's en kwetsbaarheden meer gelijkenissen met medische apparatuur en worden daarom in het volgende kopje behandeld.

componenten. Ook leent het type product zich goed voor bulktransport via zeevracht, waardoor gelijksoortige afhankelijkheden optreden als bij het vervoer van persoonlijke beschermingsmiddelen.

Toch zijn er ook onderscheidende kenmerken waar te nemen die tot verschillen in waargenomen risico's en kwetsbaarheden leiden.

Delven of aankopen van grondstoffen en halffabricaten

Sommige medische gebruiksartikelen, zoals pacemakers, maken gebruik van schaarse grondstoffen, waarvan delving geconcentreerd is in een of enkele regio's buiten de EU. Dit leidt tot een directe afhankelijkheid voor de productiecapaciteit. Voor de geanalyseerde disposable medische gebruiksartikelen was geografische concentratie geen potentieel risico.

Assembleren en kwaliteitscontrole eindproduct op productielocatie

Het feit dat disposable medische gebruiksartikelen aan hoge niveaus van nauwkeurigheid moeten voldoen is mogelijk gunstig voor de beschikbaarheid ervan op de Nederlandse markt. Vanwege de strenge kwaliteitseisen en veiligheidscertificaten voor de medische gebruiksartikelen spelen dure machines en technologische specialisatie een grotere rol in productieketens. Dit heeft tot gevolg dat veel productieketens (deels) gevestigd in Europa, waardoor risico's voor de beschikbaarheid van de artikelen in Nederland daalt.

Een ander kenmerk van disposable medische gebruiksartikelen leidt juist tot toegenomen kwetsbaarheid in de keten. Ten opzichte van persoonlijke beschermingsmiddelen kennen de gebruiksartikelen veelal een grote mate van productdifferentiatie. De geanalyseerde medische gebruiksartikelen kennen een grote mate van productdifferentiatie. Voor producenten is het dan ook lastig elk van de mogelijke varianten in massa te produceren en in voorraad aan te houden.

Transport van grondstoffen, halffabricaten en eindproducten

Medische gebruiksartikelen lenen zich voor transport in bulk en worden veelal (deels) in de EU vervaardigd. Als gevolg hiervan vormt transport van eindproducten geen significant obstakel. Voor grondstoffen en halffabricaten kan aanvoer wel vanuit derde landen plaatsvinden. In dat geval kunnen de beperkte containercapaciteiten in de zeevracht toelevering bemoeilijken en uitwijking naar andere, duurdere transportmodaliteiten tot gevolg hebben. Dit vormt een risico in de keten.

Op de markt brengen van het product door de vergunninghouder

De grote mate van productdifferentiatie binnen de groep medische gebruiksartikelen, maakt het voor producenten lastig om onverwachte pieken in de vraag naar een specifieke variant van een gebruiksartikel op te vangen. Dit heeft er volgens marktpartijen toe geleid dat voorraden in voorkomende gevallen ontoereikend waren. Dit is een kwetsbaarheid in de keten.

Echter is het zo dat varianten voor sommige producten, zoals hecht draad, spuiten of naalden, zodanig op elkaar lijken dat in de meeste gevallen bruikbare alternatieven beschikbaar als voorraden van een specifieke variant zijn uitgeput. Wanneer zorginstellingen in de praktijk ervaring hebben met en voorkeur hebben voor slechts één specifiek producttype, kan dit wel tot problemen leiden.

Medische apparatuur

De productie- en toeleveringsketens van medische apparatuur onderscheidt zich in veel opzichten van de vorige twee categorieën van medische hulpmiddelen. Medische apparatuur bestaat doorgaans uit talloze grondstoffen en halffabricaten, waaronder zeldzame en geografische geconcentreerde elementen. Het productieproces vereist specialistisch personeel, omdat het

geavanceerd is. Door de vele onderdelen waar de apparaten uit bestaan is het productieproces langdurig en vindt transport in relatief kleine batches plaats. Vaak zijn voor gebruik van de apparatuur ook andere persoonlijke beschermingsmiddelen en/of medische gebruiksartikelen nodig.

Als gevolg van deze onderscheidende kenmerken nemen de risico's en kwetsbaarheden voor deze productcategorie andere vormen aan dan voor de andere twee subgroepen.

Delven of aankopen van grondstoffen en halffabricaten

Een eerste kwetsbaarheid komt voort uit het feit dat de talrijke componenten waar medische apparatuur uit bestaat zorgt voor een geografisch gezien breed verspreide toeleveringsketen. Evenals bij de andere productcategorieën moet de productie van medische apparatuur bij belemmeringen in de toeleveringsketen van onderdelen tijdelijk worden stilgezet. Echter, omdat het aantal componenten veelal een veelvoud is van de gebruikte componenten in gebruiksartikelen en beschermingsmiddelen is het risico op belemmeringen hier navenant groter. Benodigde grondstoffen en halffabricaten zijn erg uiteenlopend en moeten niet zelden worden ingekocht uit meerdere continenten.

Dit heeft tot gevolg dat het lastig is voor producenten om controle te ontwikkelen op de volledig toeleveringsketen. Waar in het geval van persoonlijke beschermingsmiddelen het afdoende kan zijn kwetsbaarheden te beperken door toelevering van een of enkele grondstoffen en halffabricaten te verzekeren, door bijvoorbeeld verticale integratie, is dat voor producenten van geavanceerde medische apparatuur lastiger. Producten bestaan uit tientallen, soms zelfs honderden, onderdelen die in sommige gevallen ook *custom-made* moeten worden afgenomen. Het is voor producenten veelal beperkt mogelijk verticale te integreren in de toeleveringsketens van ieder onderdeel – met name ook vanwege de benodigde specialisatie voor de productie van sommige componenten. Vanuit commercieel oogpunt zijn toeleveranciers dan een beter en goedkoper alternatief.

Vaak wordt in medische apparatuur gebruik gemaakt van schaarse grondstoffen, die slechts in een of enkele regio's wereldwijd gedolven worden. Dit creëert een directe afhankelijkheid van die regio('s) voor de productiemogelijkheden van producenten. De risico's voortvloeiend uit deze afhankelijkheid zijn groter als de geografische concentratie zich bevindt buiten de EU, en specifiek in landen waarmee gespannen (handels)betrekkingen bestaan.

Assembleren en kwaliteitscontrole eindproduct op productielocatie

Andere kwetsbaarheden in de keten komen voort uit de complexe productieprocessen, die specialisatie en hoge mate van nauwkeurigheid vereisen. Europese regelgeving stelt strenge kwaliteitseisen om te voldoen aan veiligheidscertificaten. Daarnaast zijn de productieketens complex om op te zetten, omdat er zoveel verschillende partijen bij elkaar moeten worden gebracht voor elk van de onderdelen. Ook vereist het significante investeringen in termen van ontwikkelkosten van de apparatuur, zoals R&D uitgaven, en kosten voor het opzetten van een productielijn met de bijbehorende machines en mankracht. Als gevolg hiervan zijn er veelal maar enkele concurrerende leveranciers van een type medische apparatuur. In het geval van medische apparatuur speelt dus naast geografische concentratie van grondstoffen ook technologische specialisatie in de productie een grotere rol in productieketens. De barrières voor het opzetten en gebruiken van productie van medische apparatuur hinderen de producenten in pandemische tijden in hun mogelijkheden om op korte termijn productie op te schalen of het aantal productiefaciliteiten te verruimen.

Daar tegenover staat het voordeel dat de apparatuur veelal een lange levensduur heeft. Na aankoop hoeft een afnemer in principe jarenlang het product niet te vervangen, mits er geen

terugroepingen plaatsvinden als gevolg defecten in het ontwerp van een medisch apparaat. Indien dit wel het geval is heeft dat catastrofale gevolgen voor de leveringszekerheid van het product. Geleverde modellen van een producten moeten worden teruggehaald voor reparatie of vervanging, evenals bestaande voorraden van het model.

Transport van grondstoffen, halffabricaten en eindproducten

De meerderheid van de componenten voor medische apparatuur wordt in reguliere tijden in bulk vervoerd via zeevracht. De onverwachte piek in de vraag als gevolg van de COVID-19 crisis heeft producenten ertoe aangezet componenten in kleinere hoeveelheden via luchtvracht te laten aanvoeren om sneller en efficiënter productie op te schalen. Zulke alternatieve transportmethodes zijn voor fabrikanten echter voor de meeste producten economisch niet te veroorloven bij reguliere drukte. De aanhoudende beperkingen op de transportcapaciteit kan zodoende tot hogere productiekosten leiden, waardoor marges voor producent en/of afnemer slinken en op termijn de beschikbaarheid van de middelen onder druk komt te staan.

Op de markt brengen van het product door de vergunninghouder

Er is een beperkt aantal producenten dat kan meedingen op een markt met zulke hoge instapkosten. In combinatie met de strikte kwaliteitseisen voor certificering waar deze producten aan moeten voldoen om in de EU op de markt gebracht te kunnen worden, zorgt dat voor een risico op onvoldoende importdiversificatie mogelijkheden om de Nederlandse markt te ondersteunen in tijden van aanbodbeperking of een toenemende vraag. Soms is apparatuur van andere leveranciers niet compatibel met de bestaande apparatuur en digitale infrastructuur. Deze 'lock-in' versterkt de diversificatiebeperkingen.

Tijdens de COVID-pandemie bleek ook dat exportrestricties een concreet risico kunnen vormen voor specifieke medische apparaten. Door meerdere landen zijn dergelijke restricties ingesteld op medische apparaten, zoals bijvoorbeeld slaapapneu beademingsapparatuur, om de toenemende vraag op de eigen markt te kunnen ondersteunen. Dit leidde tot toegenomen krapte op de wereldmarkt.

3.4 Factsheets medische hulpmiddelen

3.4.1 *Factsheet: Medische handschoenen*

Beschrijving van medisch hulpmiddel

De medische handschoen is een persoonlijke beschermmiddel (PBM) voor eenmalig gebruik en voorkomt kruisbesmetting tussen zorgverleners en patiënten. Naast het gebruik in de zorg worden medische handschoenen tevens veel gebruikt in chemische en biochemische laboratoria voor bescherming tegen bijtende stoffen en kruisbesmetting.

De Covid-crisis heeft het perspectief op het risico op infectie door contact sterk veranderd: het gebruik van PBM zoals medische handschoenen die gewoonlijk voorbehouden zijn aan gezondheidswerkers heeft zich verspreid naar de algemene bevolking. Als gevolg van de pandemie nam het gebruik van het product toe, vanwege een stijgend aantal patiënten en omdat zorgverleners het product ook bij andere medische handelingen moesten toepassen. Dit heeft de wereldwijde markt sterk onder druk gezeten. In sommige landen kon de groeiende vraag naar het product zelfs niet meer worden vervuld.

Delven of aankopen van grondstoffen en halffabricaten

Medische handschoenen kunnen uit latex (natuurrubber) en nitril (synthetisch rubber) worden geproduceerd. De grondstof natuurrubber wordt doorgaans geproduceerd uit latex, wat wordt

gewonnen uit rubberbomen. Naar schatting ruim 90% van de wereldwijde productie van deze grondstof vindt plaats in Zuidoost-Azië, in landen zoals Maleisië, Thailand, Indonesië en Vietnam, vanwege het gunstige klimaat en het arbeidsintensieve proces van grondstofwinning. Synthetisch rubber wordt geproduceerd uit polymeren van olie-bijproducten, waarvan de productie aanzienlijk is geconcentreerd in China.

Door de lokale grondstofwinning en de lokaal gevestigde productiecapaciteiten van zowel latex als nitril medische handschoenen zijn de grootste producenten geconcentreerd in Zuidoost-Azië. Ze bestaan onder andere uit de volgende partijen: Top Glove (Maleisië), Hartalega (Maleisië), Kossan (Maleisië), Blue Sail Medical (China).

Assembleren en kwaliteitscontrole eindproduct op productielocatie

De medische handschoen kent een productieproces dat relatief vervuilend en energie-intensief is. Een Nederlandse marktpartij actief in Maleisië in de productie van (voornamelijk nitril) medische handschoenen gaf aan dat een prominent deel van de wereld productiecapaciteiten voor medische handschoenen in Maleisië ligt voor zowel rubberen als nitril handschoenen. Deze productiecapaciteiten kunnen voor bepaalde periodes geleased worden waarbij een partij volledig zicht en controle heeft over de keten van de productie. Zo kunnen in Nederland ontworpen en geteste medische handschoenen in Maleisië geproduceerd worden waarbij de uitvoerende partij controle behoudt over de kwaliteit, kenmerken, en gebruikte grondstoffen.

De keuze om te produceren in Maleisië wordt onder meer verklaard door de kwaliteit van de lokale infrastructuur en kwaliteitstandaarden die hoger geacht worden dan in andere producerende landen als China of Thailand. Tevens zijn er voldoende verschillende marktpartijen met productiecapaciteiten in Maleisië om afhankelijkheid van één partij te beperken. Als gevolg hiervan wordt de significante concentratie van productiecapaciteiten in Maleisië als voordeel en nadeel gezien voor de leveringszekerheid naar Nederland. Door het opstellen van een distributiecentrum en -kantoor in Maleisië kan een Nederlandse producent namelijk risico's spreiden door productielijnen van verschillende soorten medische handschoenen (nitril of latex) te verdelen over meerdere fabrikanten. Volgens een marktpartij kan er op deze manier flexibel en effectief gereageerd worden op de Nederlandse markt voor medische handschoenen en zo de eventuele benodigde productiecapaciteiten op te schalen of nieuwe productiecapaciteiten op korte termijn te leasen. De gevestigde productiefaciliteiten voor medische handschoenen in Maleisië zouden hierom veel uitkomsten bieden omdat het elders opstellen van een nieuwe productielijn in Azië 2 tot 3 jaar zou duren, onveilige werkomstandigheden kent, en doorgaans milieuonvriendelijk is. De Covid-crisis heeft een significante impact gehad op de productieketens, waarbij een onverwachte en tijdelijke toename in vraag niet kon worden voorzien. Verschillende landen hebben hierom exportrestricties ingevoerd tijdens de pandemie in een poging om lokale markten beter te kunnen voorzien. Exportrestricties hebben omvangrijke consequenties gehad op de wereldwijde markt en zorgden voor tekorten en een ongelijke verdeling van het product over landen en regio's. Daarom vormen ze considerabele risico's op de toelevering van het PBM. Deze pieken in vraag zijn volgens een producent van medische handschoenen de voornaamste reden voor de ervaren tekorten van het product in Nederland.

Transport van grondstoffen, halffabricaten en eindproducten

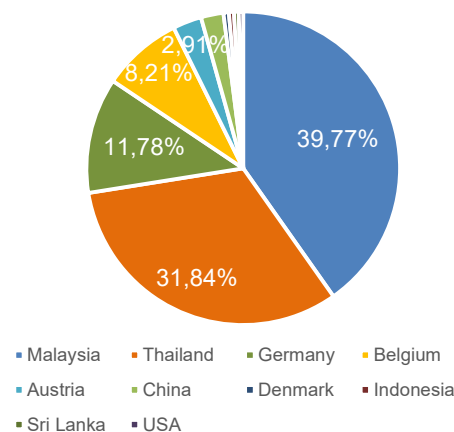
Medische handschoenen worden met honderden stuks verpakt en worden in bulk verkocht en verscheept. Als gevolg van lage marges en andere commerciële overwegingen kiezen producenten er doorgaans voor om medische handschoenen via zeevracht te vervoeren. Dit duurt gemiddeld 6 weken om Nederland te bereiken. De recente druk op de containermarkt heeft als gevolg dat de containercapaciteit beperkt is en containerprijzen de afgelopen periode sterk zijn toegenomen. Dit wordt gezien als een risico voor de leveringszekerheid in Nederland op de korte termijn.

Op de markt brengen van het product door de vergunning houder

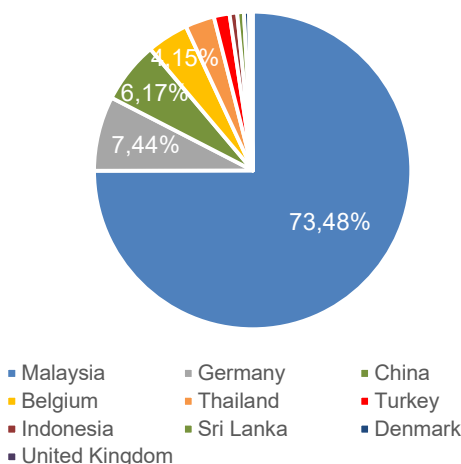
De Nederlandse importmarkt is in relatieve termen aanzienlijk afhankelijk van slechts een paar landen. Zoals wordt weergegeven in Figuur 3.4, was de Nederlandse markt in 2016 voor ruim 70% afhankelijk van importen uit Thailand en Maleisië. In 2020 overheerste Maleisische importen met ruim 73% de Nederlandse importmarkt terwijl importen uit Thailand aanzienlijk gedaald zijn naar 2,9%. Importen uit EU28 landen zijn in dezelfde periode eveneens gedaald van 23% in 2016, naar 12% in 2020 van de totale Nederlandse importen van medische handschoenen. Hierbij zijn voornamelijk importen uit Duitsland en Oostenrijk aanzienlijk gedaald van 11,78% en 2,91% in 2016 naar 7,44% en 0,35% in 2020.

Figuur 3.4 Top 10 import landen voor de Nederlandse markt, 2016 (boven) en 2020 (onder)

| Handelspartner | Aandeel van totale importen |
|----------------|-----------------------------|
| Malaysia | 39.8% |
| Thailand | 31.8% |
| Germany | 11.8% |
| Belgium | 8.2% |
| Austria | 2.9% |
| China | 2.3% |
| Denmark | 0.6% |
| Indonesia | 0.5% |
| Sri Lanka | 0.5% |
| USA | 0.5% |



| Handelspartner | Aandeel van totale importen |
|----------------|-----------------------------|
| Malaysia | 73.5% |
| Germany | 7.4% |
| China | 6.2% |
| Belgium | 4.1% |
| Thailand | 2.9% |
| Turkey | 1.6% |
| Indonesia | 0.8% |
| Sri Lanka | 0.6% |
| Denmark | 0.5% |
| United Kingdom | 0.4% |

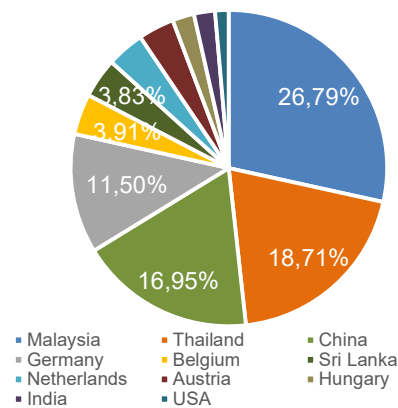


De wereldwijde exportmarkt (Figuur 3.5) is substantieel geconcentreerd in (Zuidoost) Azië. Ruim 60% van de wereldexporten van medische handschoenen komt uit slechts drie landen (Maleisië, Thailand en China) in 2016. Het wereldwijde exportaandeel van deze landen is in 2020 echter gekrompen naar 51% waarbij voornamelijk het aandeel van Maleisië en Thailand is gedaald van 26,8% en 18,7% naar 19,1% en 12,6%. Het wereldwijde export aandeel van China is daarentegen aanzienlijk gestegen van 16,9% in 2016 naar 20,6% in 2020. Tevens is het marktaandeel van Duitsland in dezelfde periode gestegen van 11,5% naar 14,3%. Het Nederlandse aandeel op de wereldwijde exportmarkt is tussen 2016 en 2020 gestegen van 3,6% naar 5,2%. Ondanks deze groei in marktaandeel bleef de Nederlandse markt een handelstekort hebben, er werd namelijk 39% meer geïmporteerd dan geëxporteerd. Omdat er geen significante productie capaciteiten voor

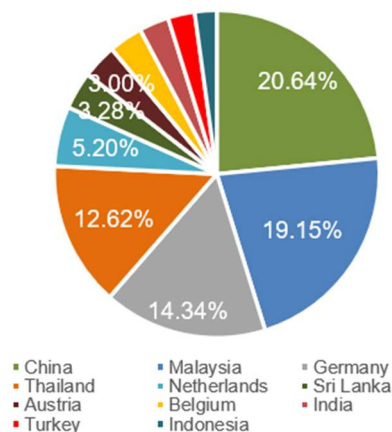
medische handschoenen bevinden in Nederland, suggereert de verzamelde handelsdata voor de Nederlandse export dat Nederlandse partijen aanzienlijk actief zijn in de wederuitvoer van medische handschoenen.⁷⁶ Hetzelfde geldt ook andere exportlanden die zich in de EU bevinden, zoals België en Duitsland.

Figuur 3.5 Top 10 export landen wereldwijd, 2016 (boven) en 2020 (onder)

| Handelspartner | Aandeel van wereld export |
|----------------|---------------------------|
| Malaysia | 26.8% |
| Thailand | 18.7% |
| China | 17.0% |
| Germany | 11.5% |
| Belgium | 3.9% |
| Sri Lanka | 3.8% |
| Netherlands | 3.6% |
| Austria | 3.5% |
| Hungary | 2.1% |
| India | 2.0% |



| Handelspartner | Aandeel van wereld exporten |
|----------------|-----------------------------|
| China | 20.6% |
| Malaysia | 19.2% |
| Germany | 14.3% |
| Thailand | 12.6% |
| Netherlands | 5.2% |
| Sri Lanka | 3.3% |
| Austria | 3.0% |
| Belgium | 3.0% |
| India | 2.6% |
| Turkey | 2.3% |



Bron: UN Comtrade (2022)

De significante markt- en importconcentratie van medische handschoenen in bepaalde derde landen zorgt voor aanzienlijke risico's voor de leveringszekerheid van dit product op de Nederlandse markt. Verstoringen in de productieketens van producenten in voornamelijk Maleisië zouden mogelijke significante consequenties hebben voor de toelevering van medische handschoenen op de Nederlandse markt.

Bovendien is de vraag van zorgverleners voor het product lastig te anticiperen door het eenmalig gebruik ervan en is hierom sterk afhankelijk van patiëntenstromen en de landelijke gezondheidssituatie. De langdurige zeetransport van het product is tot slot een risicofactor voor tekorten in de toelevering omdat het een traag reactievermogen biedt tegen negatieve ontwikkelingen in de gezondheidssituatie.

⁷⁶ Wederuitvoer van producten betreft producten die in Nederland worden ingevoerd en eigendom zijn van een Nederlands ingezetene waarbij de producten niet significant worden aangepast maar bijvoorbeeld worden opgeslagen of her-verpakt voor doorverkoop, hierom worden deze handelsstromen als exporten gecategoriseerd. De verzamelde handelsdata is afkomstig van UN Comtrade, dat op zijn beurt handelsdata verschaft van het CBS. Handelsdata over de Nederlandse wederuitvoer van medische handschoenen is niet beschikbaar.

Samengevat

Medische handschoenen kennen een eenvoudige maar erg vervuilende productieproces. Vanwege de lokale grondstofwinning en bewerking (latex en nitril), en commerciële overwegingen zijn de productiefaciliteiten aanzienlijk geconcentreerd in China, Maleisië en Thailand. Medische handschoenen worden doorgaans in bulk per zeevracht naar Nederland geïmporteerd, een logistiek proces dat tot wel 6 weken kan duren. Uit de verzamelde handelsdata kan geconcludeerd worden dat Nederland in groeiende mate aanzienlijk afhankelijk is van medische handschoenen importen uit Maleisië, dat voor 39% in 2016 en voor 73% in 2020 de Nederlandse importmarkt voorzag.

3.4.2 Factsheet: Spuiten en naalden

Beschrijving

Spuiten en naalden zijn medische hulpmiddelen die gebruikt worden voor het toedienen van injectievloeistof zoals geneesmiddelen en vaccins. De (injectie)sprit bestaat uit een kunststof of glazen cilinder waarop een injectienaald bevestigd is. De markt voor spuiten en naalden kent een grote differentiatie in producttype, waarbij de dikte van de naald en capaciteit van de cilinder kan verschillen. Ondanks de diversiteit in de vormgeving van het product, is het gebruik van vrijwel alle spuiten en naalden gelijk. In de regel zijn ze bedoeld voor eenmalig gebruik vanwege mogelijke kruisbesmetting van bacteriën en virussen tussen patiënten bij hergebruik.⁷⁷

De COVID-crisis heeft voor een significante druk gezorgd bij producenten van spuiten en naalden. Met de introductie van vaccins tegen het virus hebben producenten de productie van spuiten en naalden aanzienlijk moeten opschalen. De WHO schatte dat in 2021 wereldwijd meer dan 6 miljard COVID-19 vaccins zijn toegediend – een verdubbeling van de totale routine vaccins en inentingen die per jaar wereldwijd werden toegediend vóór de COVID-crisis.⁷⁸

Delven of aankopen van grondstoffen en halffabricaten

De productie van spuiten en naalden vereist verschillende grondstoffen met geografisch breed verspreide toeleveringsketens. De cilinder van de spuit wordt voornamelijk gemaakt van polymeren (kunststof). De productie hiervan is in grote mate verbonden aan olieproducerende landen. De naalden daarentegen worden vrijwel enkel geproduceerd van roestvrij staal, dat in 2020 voor ruim 50% van de wereldexport afkomstig was uit China.⁷⁹

De grondstoffen worden in aanzienlijke mate geproduceerd in een beperkte groep derde landen die een overvloed heeft van bepaalde natuurlijke bronnen, zoals metalen en olie. De leveringszekerheid van essentiële grondstoffen die producenten uit de EU nodig hebben is daarom wel aangemerkt als risico voor tekorten.

Assembleren en kwaliteitscontrole eindproduct op productielocatie

Spuiten en naalden hebben een complex productieproces waarbij geavanceerde machines benodigd zijn om nauwkeurige en veilige naalden te produceren. Fabrikanten uit de VS, zoals Becton Dickinson en Teleflex, bezitten een significant aandeel van de wereldwijde markt en hebben verschillende kantoren en distributiecentra in de Benelux en Duitsland.

⁷⁷ Sacha, G., Rogers, A & Miller, R. (2015) Pre-filled syringes: a review of the history, manufacturing and challenges, *Pharmaceutical Development and Technology*, 20:1, p1-11.

⁷⁸ WHO. (2019) Injection safety in the context of coronavirus disease (COVID-19) vaccination, Policy brief. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1388237/retrieve>

⁷⁹ World Steel Association. (2020) Annual production steel data: https://worldsteel.org/steel-by-topic/statistics/annual-production-steel-data/P1_crude_steel_total_pub/CHN/IND

De vaccinatieprogramma's van landen als gevolg van de COVID-crisis hebben de wereldwijde vraag naar spuiten en naalden meer dan verdubbeld. Omdat spuiten en naalden bestemd zijn voor eenmalig gebruik is de toekomstige vraag voor deze medische hulpmiddelen moeilijk te anticiperen. De WHO suggereert dat producenten duidelijke schattingen en voldoende tijd vereisen om productiecapaciteiten op te voeren. Dit betekent in de praktijk dat producenten minimaal zes maanden voor het daadwerkelijk gebruik van spuiten en naalden op de hoogte gesteld moeten worden.⁸⁰

Transport van grondstoffen, halffabricaten en eindproducten

Voor de COVID-crisis werden spuiten en naalden die afkomstig waren van buiten de EU voornamelijk vervoerd in bulk via zeevracht. Zulk type transport resulteerde in fluctuerende en langdurige transporttijden en werd in vele gevallen vervangen door luchttransport voor een efficiëntere distributie van het medisch hulpmiddel voor COVID-19 vaccins.

De Nederlandse importmarkt wordt voornamelijk bediend door landen binnen de EU. Mogelijke vertragingen via langdurig zeetransport vanuit derde landen is daarom niet als risico voor tekorten geïdentificeerd. Tevens gebruiken groothandelaren van medische hulpmiddelen, waaronder spuiten en naalden, in bepaalde situaties vervangende luchtvracht om sneller bevoorrad te kunnen worden. Hiermee kunnen ze afnemers blijven voorzien van producten, ondanks het feit dat het inzetten van luchtvracht economisch niet aantrekkelijk is.

Enkele logistieke problemen aan de grens met het Verenigd Koninkrijk als gevolg van de Brexit hebben vertragingen veroorzaakt in de leveringen van medische hulpmiddelen.⁸¹ De Nederlandse markt voor spuiten en naalden was in 2020 voor 13% afhankelijk van importen uit het Verenigd Koninkrijk. Daarom zijn inefficiënties in de toeleveringsketen als gevolg van inadequate internationale samenwerking en ingevoerde restricties bij het exporteren en importeren van medische hulpmiddelen aangeduid als significante risico's en factoren voor tekorten op de Nederlandse en Europese markten.

Dergelijke belemmeringen in de toelevering van medische hulpmiddelen, hoewel in de regel onvoorspelbaar en tijdelijk van aard, benadrukken de prominente rol van veiligheidsvoorraden. In dit verband verklaarde een marktpartij voorraden aan te houden voor de komende 20 tot 40 dagen. Een andere maatregel die getroffen is door relevante marktpartijen is het introduceren van een forecasting tool onder zowel leveranciers als afnemers, zodat deze op tijd kunnen signaleren hoeveel ze van een bepaald product nodig hebben en hier adequaat geanticipeerd op kan worden.

Op de markt brengen van het product door de vergunninghouder

De Nederlandse importmarkt bestond zowel in 2016 als 2020 voor ruim 60% uit importen van landen in de EU en het Verenigd Koninkrijk (Figuur 3.6). De grootste handelspartner voor Nederlandse importen was daarentegen de VS, dat tevens het grootste exportland is voor deze medische hulpmiddelen.

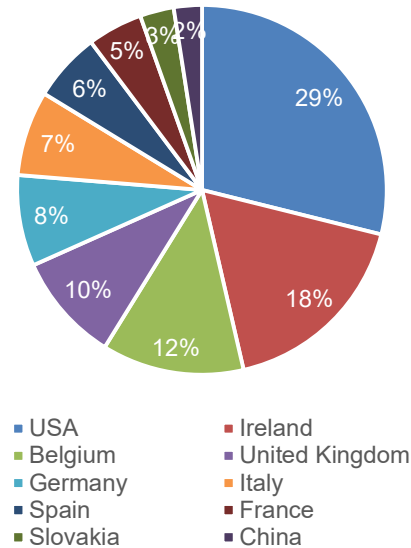
De wereldwijde exportmarkt voor spuiten en naalden (Figuur 3.7) is aanzienlijk geconcentreerd in Europa. Het geaggregeerd marktaandeel van deze regio is echter gekrompen van ruim 45% van de totale wereldexport in 2016 naar 40% in 2020.

⁸⁰ WHO. (2019) Injection safety in the context of coronavirus disease (COVID-19) vaccination, Policy brief. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1388237/retrieve>

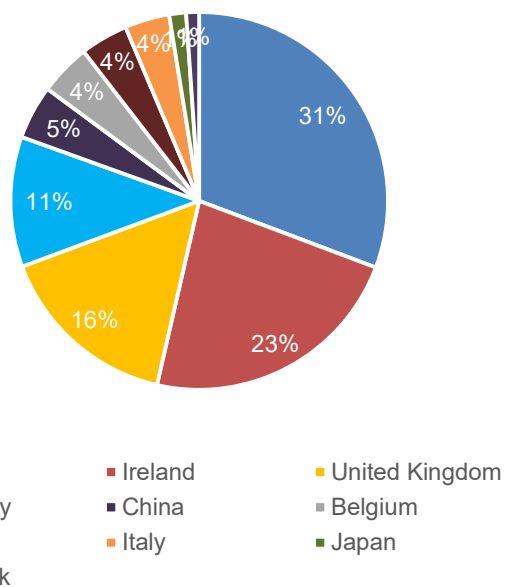
⁸¹ European Cancer Leagues (2020) Covid-19 and Brexit – Protecting patients across Europe from pandemics: <https://www.cancer.eu/wp-content/uploads/2020/06/20200609-Joint-Covid-Brexit-Statement-European-Health-stakeholders-June-2020.pdf>

Figuur 3.6 Top 10 import landen voor de Nederlandse markt, 2016 (boven) en 2020 (onder)

| Handelspartner | Aandeel van wereld exporten |
|----------------|-----------------------------|
| USA | 27% |
| Ireland | 16.4% |
| Belgium | 11.6% |
| United Kingdom | 8.9% |
| Germany | 7.5% |
| Italy | 7% |
| Spain | 5.6% |
| France | 4.5% |
| Slovakia | 2.8% |
| China | 2.3% |



| Handelspartner | Aandeel van wereld exporten |
|----------------|-----------------------------|
| USA | 27% |
| Ireland | 20% |
| United Kingdom | 13.8% |
| Germany | 9.8% |
| China | 4% |
| Belgium | 3.8% |
| France | 3.6% |
| Italy | 3.3% |
| Japan | 1.2% |
| Denmark | 1% |

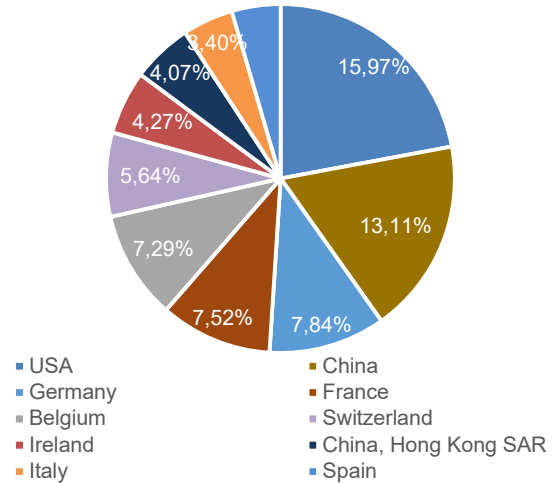


Bron: UN Comtrade (2020)

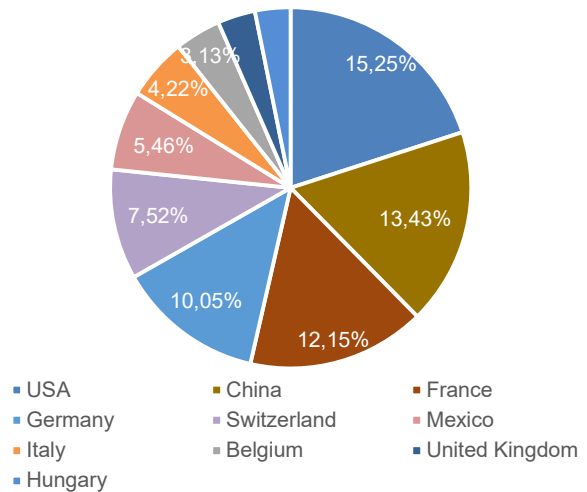
Het marktaandeel van Nederlandse producenten op de wereldmarkt is gedaald van 5% in 2016 naar 4,3% in 2020. In 2020 ondervond de Nederlandse markt tevens een handelstekort waarbij er 20% meer spuiten en naalden werden geïmporteerd dan geëxporteerd. In combinatie met een afnemende marktaandeel van Europese landen in de totale wereldexport van deze medische hulpmiddelen worden deze marktontwikkelingen geïdentificeerd als potentieel risico voor tekorten op de Nederlandse markt.

Figuur 3.7 Top 10 export landen wereldwijd, 2016 (boven) en 2020 (onder)

| Handelspartner | Aandeel van wereld exporten |
|----------------------|-----------------------------|
| USA | 16.0% |
| China | 13.1% |
| Germany | 7.8% |
| France | 7.5% |
| Belgium | 7.3% |
| Switzerland | 5.6% |
| Ireland | 4.3% |
| China, Hong Kong SAR | 4.1% |
| Italy | 3.4% |
| Spain | 3.3% |



| Handelspartner | Aandeel van wereld exporten |
|----------------|-----------------------------|
| USA | 15.2% |
| China | 13.4% |
| France | 12.1% |
| Germany | 10.0% |
| Switzerland | 7.5% |
| Mexico | 5.5% |
| Italy | 4.2% |
| Belgium | 3.1% |
| United Kingdom | 2.6% |
| Hungary | 2.4% |



Bron: UN Comtrade (2020)

Een marktpartij gaf aan dat de omvang van het bedrijf een significante rol speelt in de onderhandelingspositie om langdurige contracten met fabrikanten van spuitzen en naalden af te sluiten en voorrang te ontvangen voor de levering van bepaalde medische hulpmiddelen. Hierdoor is tot op heden geen noemenswaardige tekort ervaren in de levering voor spuitzen en naalden. Wel zijn er in de afgelopen jaren aanzienlijke prijsstijgingen waargenomen voor de medische hulpmiddelen, die mogelijk verklaard worden door hogere inflatieprijzen, grondstofprijzen en transportkosten.

Samengevat

Spuitzen en naalden hebben een complex productieproces waarbij geavanceerde machines benodigd zijn en vereist verschillende grondstoffen met geografisch breed verspreide toeleveringsketens. De Nederlandse importmarkt kende zowel in 2016 als 2020 geen aanzienlijke afhankelijkheden uit derde landen, ruim 60% van alle importen voor spuitzen en naalden bestond uit importen van landen in de EU en het Verenigd Koninkrijk. Volgende geconsulteerde marktpartijen, zijn er door lang lopende contracten tussen producent en distributeur tot op heden geen aanzienlijke tekorten ondervonden voor het medisch hulpmiddel.

3.4.3 Factsheet: Pacemakers

Beschrijving

Een pacemaker is een elektronisch apparaat en medisch hulpmiddel dat onder de huid, veelal in de borst, wordt geïmplant en ervoor zorgt dat het hart in het juiste ritme blijft kloppen. Dit doet het door niet-waarneembare elektrische signalen af te geven die het hartritme herstelt wanneer deze buiten het ritme valt. Dit gebeurt via een ingebouwde sensor die op deze manier het hartritme voortdurend bewaakt. Het apparaat wordt gebruikt bij patiënten die een te traag hartritme hebben en bij patiënten met een risico op een hartstilstand.

Er wordt verwacht dat de wereldwijde markt voor pacemakers aanzienlijk gaat groeien, als gevolg van toenemende gevallen van hart- en vaatziekten en een vergrijzende bevolking. Onderzoek en medische ontwikkeling van dit hulpmiddel heeft het apparaat aanzienlijk doen evolueren, waardoor er nu veel verschillende soorten pacemakers op de markt zijn voor diverse doelgroepen. De modernere varianten vergen vaak minder ingrijpende procedures voor het inbrengen van het medisch hulpmiddel.⁸²

Delven of aankopen van grondstoffen en halffabricaten

Voor de productie van het medisch hulpmiddel zijn meerdere elektronische componenten benodigd, zoals computerchips en printplaten. De significante initiële investeringen en onderzoeks- en ontwikkelingskosten van het productieproces vormen een barrière voor nieuwe producenten om de markt te betreden. Ook maakt dit het lastig voor bestaande producenten om additionele productielijnen te realiseren.

Tevens is voor het merendeel van de pacemakers op de markt titanium (oftewel titaan) nodig. Dit soort metaal wordt voornamelijk gebruikt voor pacemakers vanwege de duurzaamheid en weerstandscapaciteit tegen corrosie.⁸³ Het metaal wordt echter slechts in een paar landen geproduceerd, waarbij China (50%), Japan (20%) en Rusland (15%) de grootste producenten ter wereld waren in 2020. De productie van het metaal in Europa vindt voornamelijk plaats in Oekraïne dat een relatief klein wereldwijd marktaandeel van 2% had in 2020. De concentratie van productie voor dit metaal in slechts enkele landen en de moeilijk te substitueren kenmerken van titanium vormen een aanzienlijk risico op mogelijke tekorten en voor de leveringszekerheid van pacemakers in Nederland.⁸⁴

Voor de productieprocessen van medisch apparatuur, waaronder pacemakers, wordt regelmatig de grondstof helium gebruikt. Rusland zou het grootste Europese productieland zijn voor de grondstof. Volgens een marktpartij kunnen mogelijke tekorten ontstaan voor de grondstof bij belemmeringen in de levering ervan vanuit Rusland. Hoewel Rusland het grootste Europese productieland is voor helium heeft het een beperkt wereldwijd marktaandeel in de productie ervan, namelijk 4% in 2020. De Verenigde Staten (52%), Qatar (32%), en Algerije (10%) hadden in 2020 het grootste wereldwijd marktaandeel voor de productie van de grondstof.⁸⁵

Uit interviews met marktpartijen is gebleken dat de mate van verticale integratie in de leveringsketen van essentiële componenten voor pacemakers significant is. Fabrikanten produceren zoveel mogelijk kritische componenten zelf, waaronder in sommige gevallen zelfs de

⁸² Goyal, Y., Agarwal, S., Barman, S., Pranav, A., Prasad, D., Nath, V. (2019). Evolution of Pacemaker: A Review. In: Nath, V., Mandal, J. (eds) Proceedings of the Third International Conference on Microelectronics, Computing and Communication Systems., vol 556. Springer, Singapore

⁸³ Kypta, A., Blessberger, H., Lichtenauer, M., Lambert, T., Kammler, J., & Steinwender, C. (2016). Gold-coated pacemaker implantation for a patient with type IV allergy to titanium. Indian pacing and electrophysiology journal, 15(6), 291–292.

⁸⁴ United States Geological Survey (2020). Titanium Statistics and Information: <https://www.usgs.gov/centers/national-minerals-information-center/titanium-statistics-and-information#:~:text=Titanium%20occurs%20primarily%20in%20the,strength%2Dto%2Dweight%20ratio>.

⁸⁵ <https://pubs.usgs.gov/periodicals/mcs2021/mcs2021-helium.pdf>

computerchips, om minder afhankelijk te zijn van derde bedrijven. Dit wordt gezien als een essentieel onderdeel in hun strategie voor leveringszekerheid. Andere essentiële componenten, zoals de batterijen die gebruikt worden in pacemakers, worden door het bedrijf zowel zelf geproduceerd als besteld bij toeleveranciers om eventuele risico's in de leveringszekerheid van het component te spreiden. Computerchips en batterijen voor pacemakers zijn dan ook een van de componenten waar de wereldwijde markt een significante druk ervaart door de toegenomen genomen vraag in bijvoorbeeld elektrische voertuigen en smart devices. Hierin speelt verticale integratie in het productieproces, van de relevante grondstoffen tot het eindproduct, een significante rol om de leveringszekerheid van deze componenten te waarborgen.

Zo hebben tekorten in computerchips en halfgeleiders sinds 2020 een aanzienlijke rol gehad bij de gelimiteerde productiecapaciteiten van medische hulpmiddelen en apparatuur die zulke essentiële elektronische componenten nodig heeft, zoals ook pacemakers. Verschillende producenten van o.a. pacemakers trachten voorrang te krijgen in de toeleveringsketens van computerchips of zich verticaal te integreren in de productieketen ervan om de levering van zulke levensreddende hulpmiddelen op peil te houden.⁸⁶ De toename in wereldwijde vraag naar computerchips en de concentratie van productie van deze elektronische componenten in Azië blijft echter een significant risico vormen voor de leveringszekerheid van deze medische hulpmiddelen in Nederland en in de EU. Dit komt met name omdat producten zoals halfgeleiders zeer gevoelig zijn voor ontregelingen op het gebied van transport, logistiek en benodigde grondstoffen, zoals duidelijk is geworden tijdens de COVID-crisis.⁸⁷ Recente inspanning vanuit de EU om de leveringszekerheid van cruciale computerchips en halfgeleiders te garanderen richt zich op het verbeteren van de concurrentiepositie en weerstand in de leveringsketens van zulke essentiële elektronische componenten.⁸⁸

Assembleren en kwaliteitscontrole eindproduct op productielocatie

Pacemakers kennen een complex productieproces dat in veel gevallen schaarse essentiële grondstoffen nodig heeft. Het productieproces vereist speciale apparatuur en machines in combinatie met een steriele productieomgeving en geschoold personeel om de kwaliteit en efficiëntie van het medisch hulpmiddel te garanderen. De voornaamste fabrikanten van pacemakers bestaan onder andere uit Boston Scientific (VS), Abbott (VS), Medtronic (VS/Ierland) en Microport (China). Medtronic produceert zijn pacemakers in Zwitserland en Singapore, en heeft zijn Europees distributiecentrum in Heerlen gevestigd.

Het vooruitplannen van productie en het anticiperen van vraag speelt een grote rol voor de leveringszekerheid van het medische hulpmiddel. Zo wordt er volgens een marktpartij maandelijks een forecast gemaakt van de mogelijke vraag naar pacemakers op de Nederlandse markt in de komende 18 maanden. Op deze manier trachten producenten de productiecapaciteiten en benodigde grondstoffen op de meest efficiënte manier af te stemmen. Uit interviews kwam tevens naar voren dat pacemakers voornamelijk geproduceerd worden in Westerse en Aziatische landen, omdat daar aan de hoogstaande productie- en kwaliteitseisen kan worden voldaan. De voornaamste productielanden zijn de Verenigde Staten, Duitsland, Zwitserland, en Singapore. Marktpartijen geven aan dat de spreiding van productiecapaciteiten voor pacemakers over verschillende continenten onderdeel is van een weloverwogen strategie om de productie-continuïteit, en hiermee leveringszekerheid van pacemakers, te waarborgen. Ook zou dit de

⁸⁶ Wall Street Journal (2021). Pacemaker, Ultrasound Companies Seek Priority Amid Chip Shortage: <https://www.wsj.com/articles/pacemaker-ultrasound-companies-seek-priority-amid-chip-shortage-11633258802>

⁸⁷ Murray, B., Bradley, S. (2021). The Semiconductor Chip Shortage Hits MedTech: Strategies to Build Resilient Supply Chains: <https://www.advamed.org/2021/09/23/the-semiconductor-chip-shortage-hits-medtech-strategies-to-build-resilient-supply-chains/>

⁸⁸ https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_22_729

pacemaker fabrikanten oplossingen bieden voor eventuele productieopscaling bij andere productiefaciliteiten wanneer er belemmeringen zijn bij een productiefaciliteit.

Transport van grondstoffen, halffabricaten en eindproducten

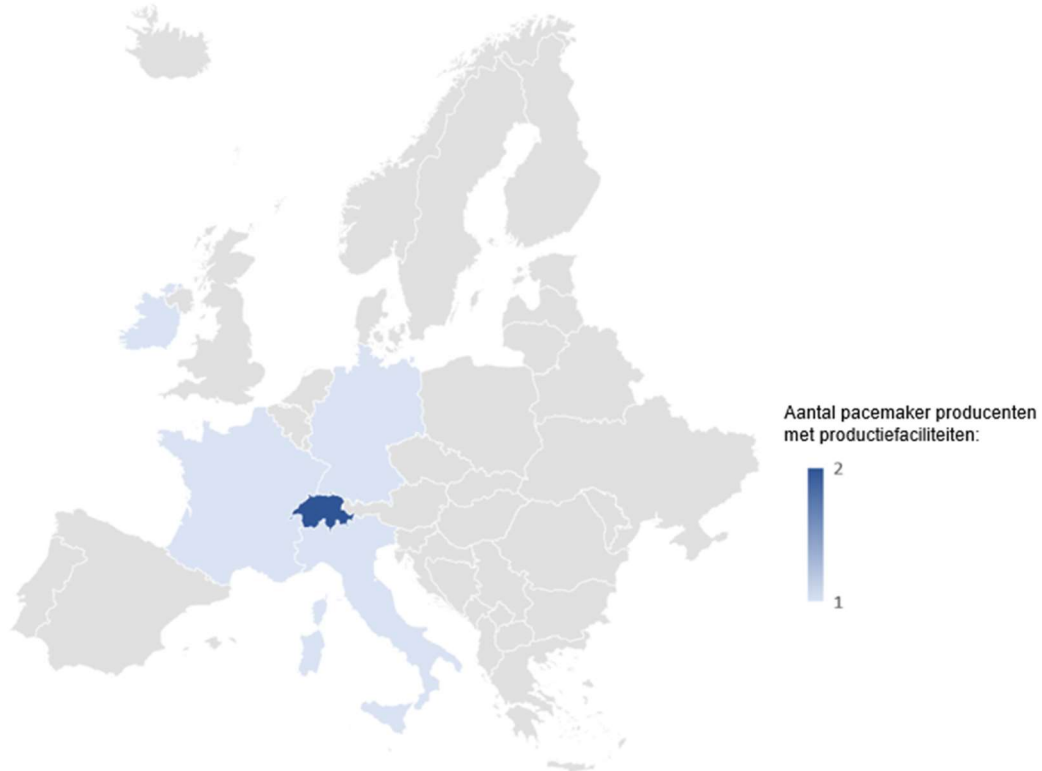
Het bedrijf Medtronic produceert zijn pacemakers in Zwitserland en Singapore, en heeft zijn Europees distributiecentrum in Heerlen gevestigd. Vanuit dit distributiecentrum levert het direct aan ziekenhuizen en andere partijen aan EMEA landen. Tevens heeft de pacemaker fabrikant Abbott een distributiecentrum in Breda dat onderdeel maakt van drie verspreide distributiecentra in Europa. Fabrikanten van pacemakers beschikken vaak over verschillende productiefaciliteiten die verspreid zijn over verschillende landen en regio's. De wereldwijde geografische spreiding van productiefaciliteiten is voornamelijk geconcentreerd in de VS, Zwitserland, Maleisië en Singapore (Grafiek 3.9). In Europa worden pacemakers geproduceerd in Ierland, Zwitserland, Duitsland, Frankrijk en Italië (Grafiek 3.10).⁸⁹

Figuur 3.8 Wereldwijde geografische spreiding van productiefaciliteiten van pacemaker producenten (Medtronic, Abbott, Boston Scientific, Biotronik, Microport (2021))



⁸⁹ <https://www.medtronic.com/ch-fr/a-propos-de-medtronic/sites/medtronic-en-suisse.html>; <https://www.abbott.com/global-locations-contacts.html>; <https://www.bostonscientific.com/en-US/about-us/locations.html>; <https://www.biotronik.com/en-us/about-us/our-company/made-in-germany>; <https://purplemicroport.com/manufacturing-facilities/>

Figuur 3.9 Pacemaker producten met Europese productiefaciliteiten (Medtronic, Abbott, Boston Scientific, Biotronik, Microport (2021))



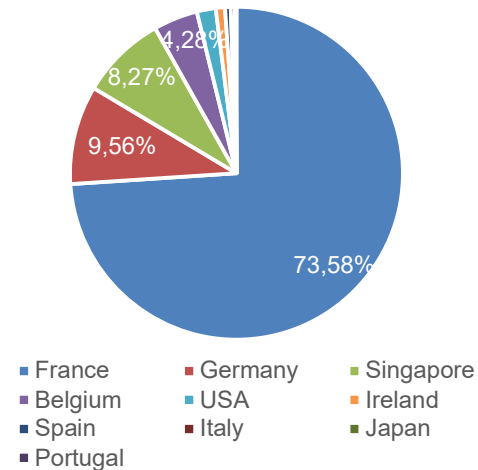
Pacemakers worden doorgaans direct vanuit de producent geleverd aan afnemers zoals ziekenhuizen, waarbij gebruik wordt gemaakt van internationale en lokale leveringsdiensten zoals DHL. Met zulke leveringsdiensten zijn vaak contracten afgesloten en capaciteit ingekocht om de tijdige levering en veilige transport van de levensreddende apparaten te garanderen.

Op de markt brengen van het product door de vergunning houder

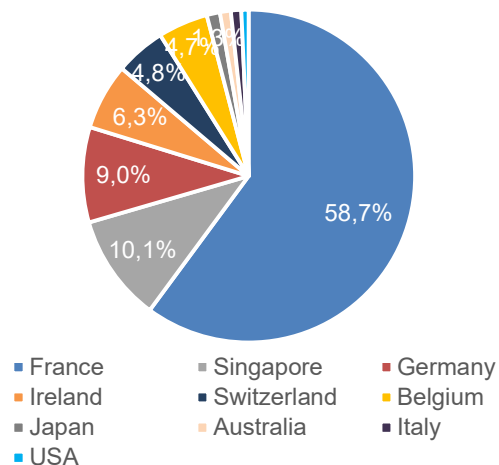
De Nederlandse import markt voor pacemakers bestond voornamelijk uit importen uit de EU, grotendeels uit Frankrijk (Figuur 3.10). In 2016 kwamen de totale importen voor 88% uit de EU, waarvan ruim 73% afkomstig waren uit Frankrijk. Deze getallen zijn in 2020 gedaald: 80% van de totale Nederlandse importen van pacemakers kwam in dat jaar uit de EU en ruim 58% uit Frankrijk. Hoewel de handelsdata een significante afhankelijkheid suggereert voor de Nederlandse importmarkt van pacemakers uit Frankrijk blijkt deze afhankelijkheid echter beperkt te zijn, volgens verschillende marktpartijen. Zo zou Microport, een pacemakerfabrikant met een relatief klein marktaandeel in de Nederlandse markt, de enigste producent zijn met productiefaciliteiten in Frankrijk. De aanzienlijke handelsstromen tussen Frankrijk en Nederland zouden hierom vermoedelijk plaatsvinden via distributiecentra van andere pacemaker fabrikanten die in Frankrijk gelegen zijn terwijl de productie elders plaats vindt. Hierom bestaat er voor de Nederlandse importmarkt van pacemakers geen significante afhankelijkheden op de productiecapaciteiten die in Frankrijk gelegen zijn voor de medische hulpmiddelen en betreft de handels data de distributiekanaal die via het land plaatsvinden.

Figuur 3.10 Top 10 import landen voor de Nederlandse markt, 2016 (boven) en 2020 (onder)

| Handelspartner | Aandeel van totale importen |
|----------------|-----------------------------|
| France | 73.6% |
| Germany | 9.6% |
| Singapore | 8.3% |
| Belgium | 4.3% |
| USA | 1.8% |
| Ireland | 0.9% |
| Spain | 0.6% |
| Italy | 0.4% |
| Japan | 0.1% |
| Portugal | 0.1% |



| Handelspartner | Aandeel van totale importen |
|----------------|-----------------------------|
| France | 58.7% |
| Singapore | 10.1% |
| Germany | 9.0% |
| Ireland | 6.3% |
| Switzerland | 4.8% |
| Belgium | 4.7% |
| Japan | 1.3% |
| Australia | 1.0% |
| Italy | 1.0% |
| USA | 0.7% |



Bron: UN Comtrade (2020)

De exportmarkt voor pacemakers is in grote mate geconcentreerd in Europa waarbij Zwitserland een aanzienlijk marktaandeel van ruim 23% in 2016 en 21% in 2020 had (Figuur 3.11). De landen uit de EU hebben in dezelfde periode hun marktaandeel in de wereldwijde exportmarkt voor pacemakers vergroot van 58% in 2016 naar 65% in 2020. Hierin hebben exporten uit Ierland, waar productiefaciliteiten van de pacemaker fabrikant Boston Scientific gevestigd zijn, een aanzienlijk en toenemend marktaandeel van ruim 19% in 2016 en 22% in 2020.⁹⁰ De concentratie van de wereldwijde exportmarkt in de EU biedt dan ook ruime mogelijkheden voor exportdiversificatie voor Nederlandse importen. Dit bevordert het voorkomen van potentiële tekorten en de algemene leveringszekerheid van het medisch hulpmiddel. Hoewel er geen productiefaciliteiten van pacemakerfabrikanten in Nederland en België gevestigd zijn komen beide landen wel naar voren als belangrijke exporterende landen. Dit wordt verklaard door distributiecentra van verschillende pacemakerproducenten die in beiden landen gevestigd zijn en bestaat hierom uit wederuitvoer van de medische hulpmiddelen.

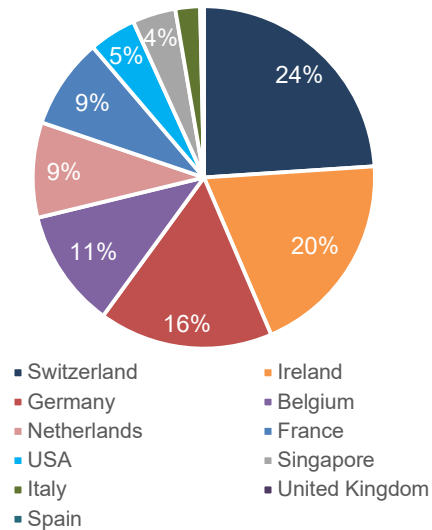
Er zijn echter bepaalde risico's omtrent internationale handel en verdragen die van belang zijn om aan te stippen. Zo is de "Mutual Recognition Agreement" tussen Zwitserland en de EU sinds mei 2021 niet meer van kracht waardoor het land voor exporten van medical devices, waaronder

⁹⁰ <https://www.idaireland.com/how-we-help/case-studies/boston-scientific>

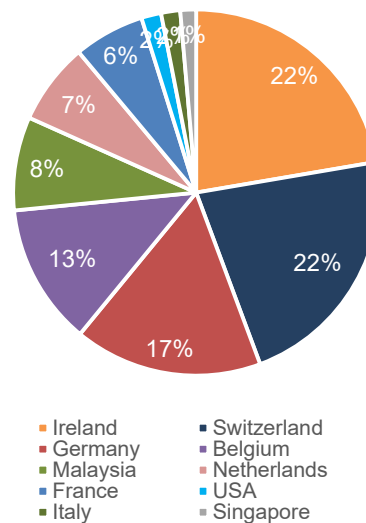
pacemakers, als derde land wordt gezien. Dit zorgt voor barrières in de vorm van additionele exportprocedures en kosten voor Zwitserse pacemaker producenten die naar EU landen exporteren, en zou tot negatieve consequenties kunnen leiden voor de exportstromen van pacemakers. De situatie wordt gezien als een bron voor mogelijke tekorten en leveringsrisico's voor pacemakers in Nederland, vanwege het aanzienlijke wereldmarktaandeel dat Zwitserse producenten hebben en hun groeiende aandeel op de Nederlandse importmarkt voor pacemakers.⁹¹

Figuur 3.11 Top 10 export landen wereldwijd, 2016 (boven) en 2020 (onder)

| Handelspartner | Aandeel van wereld exporten |
|----------------|-----------------------------|
| Switzerland | 23.8% |
| Ireland | 19.5% |
| Germany | 16.4% |
| Belgium | 11.1% |
| Netherlands | 9% |
| France | 8.5% |
| USA | 4.4% |
| Singapore | 4% |
| Italy | 2.3% |
| United Kingdom | 0.2% |



| Handelspartner | Aandeel van wereld exporten |
|----------------|-----------------------------|
| Ireland | 22.1% |
| Switzerland | 21.9% |
| Germany | 16.5% |
| Belgium | 12.4% |
| Malaysia | 8.2% |
| Netherlands | 7.2% |
| France | 6.2% |
| USA | 1.8% |
| Italy | 1.7% |
| Singapore | 1.4% |



Bron: UN Comtrade (2020)

Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat recalls tot significante tekorten hebben geleid voor pacemakers, is het mogelijk een risico voor tekorten in de toekomst. Zo zijn er in 2021 door de pacemaker fabrikanten Abbott en Boston Scientific recalls uitgebracht in de Verenigde Staten voor verschillende modellen van het medisch hulpmiddelen waarbij er in totaal ruim 170.000 pacemakers terug geroepen zijn.⁹² Recalls kunnen significante risico's vormen door de druk op de

⁹¹ ECA Academy (2021). EU-Switzerland: MRA for Medical Devices no longer valid. (<https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/eu-switzerland-mra-for-medical-devices-no-longer-valid>)

⁹² [https://www.heartrhythmcasereports.com/article/S2214-0271\(21\)00209-8/fulltext#:~:text=In%202021%20the%20United%20States,battery%20depletion%20\(Table%201\).](https://www.heartrhythmcasereports.com/article/S2214-0271(21)00209-8/fulltext#:~:text=In%202021%20the%20United%20States,battery%20depletion%20(Table%201).)

markt wanneer er weinig alternatieven beschikbaar zijn van andere leveranciers of voorraden om de teruggeroepen medische hulpmiddelen te compenseren.

Samengevat

Pacemakers zijn medische hulpmiddelen met een complexproductieproces dat in veel gevallen schaarse grondstoffen vereist zoals titaan. Tevens zijn er meerdere essentiële elektronische componenten vereist, zoals computerchips, printplaten en batterijen. De verticale integratie van producenten voor de toelevering van zulke componenten differentieert enorm waarbij, het garanderen van zulke essentiële componenten een grote rol speelt in de leveringszekerheid van het eindproduct.

3.4.4 Factsheet: Stent

Beschrijving

Een stent is een medisch hulpmiddel dat in het lichaam wordt geïmplantéerd om vernauwd gebied in bloedvaten te behandelen. Stents zijn kleine, uitzetbare (gaas)buisjes die een significante rol spelen bij de behandeling van hart- en vaatziekten. Zo kunnen stents bij hartaanvallen geïmplantéerd worden om een geblokkeerde of vernauwde slagader te openen en zo de bloedstroom te herstellen.⁹³

Het medisch hulpmiddel kent een significante differentiatie door de verschillende toepassingen, materialen en kenmerken van stents. Zo kunnen bepaalde medicijnen gecoat worden op een stent (drug-eluting stents) waarbij de medicatie langzaam wordt vrijgegeven om de kans op vernauwing van een bloedvat te verkleinen. De meeste stents worden gemaakt van verschillende soorten metalen en zijn permanent. Anderen soorten stents zijn tijdelijk en kunnen geabsorbeerd worden, waarbij het lichaam na verloop van tijd de stent opneemt. De procedure voor het implanteren van een stent wordt normaliter gekenmerkt als een lichte invasieve operatie met korte herstelperiodes.⁹⁴

Op basis van de beschikbare informatie zijn er geen voorgaande tekorten gerapporteerd voor het medisch hulpmiddel in Nederland of Europa. Tevens zijn er geen risico's of problemen geïdentificeerd in de toeleveringsketens van het medisch hulpmiddel als gevolg van de Covid-crisis bij de fabrikanten van stents en zorgverleners.

Delven of aankopen van grondstoffen en halffabricaten

Metalen stents kunnen geproduceerd worden van verschillende soorten metalen waaronder kobalt, platina, nikkel-titanium, en roestvrijstaal, terwijl stents van absorberend materiaal van onder andere absorberend polymeer worden geproduceerd.⁹⁵

Fabrikanten van stents zijn geografisch geconcentreerd in Noord Amerika en Europa. De voornaamste fabrikanten zijn onder andere, Medtronic (Ierland), Abbott Laboratories (VS), Boston Scientific Corporation (VS), Biotronik (Duitsland) en B. Braun Melsungen (Duitsland).

Assemblen en kwaliteitscontrole eindproduct op productielocatie

Stents zijn complexe medische hulpmiddelen waarvoor gespecialiseerde machines en personeel benodigd zijn in de productieprocessen. Fabrikanten hanteren strenge kwaliteitseisen voor stents

⁹³ National Heart, Lung and Blood Institute (2022) Stents. available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/stents>

⁹⁴ Medtronic (2019) What is Balloon Angioplasty and Tenting? Coronary Artery Disease (CAD). available at: <https://www.medtronic.com/us-en/patients/treatments-therapies/heart-surgery-cad/balloon-angioplasty-stenting-what-is-it.html>

⁹⁵ Polanec, B., Kramberger, J., & Glodež, S. (2020). A review of production technologies and materials for manufacturing of cardiovascular stents. *Advances in Production Engineering & Management*, 15(4).

waarbij een steriel productieproces noodzakelijk is. Op hoofdlijnen kunnen de volgende stents worden onderscheiden: stents van een (permanent) metalen gaas en stents van (tijdelijk) absorberend materiaal.

Transport van grondstoffen, halffabricaten en eindproducten

Het eindproduct vereist specifiek verpakkingsmateriaal dat geen invloed kan uitoefenen op de kwaliteit van de stent. Hierbij worden doorgaans temperatuur gecontroleerde verpakkingen gebruikt die lekbestendig zijn en voornamelijk de steriele kenmerken van de stent niet kunnen beïnvloeden.⁹⁶

Op de markt brengen van het product door de vergunning houder

De wereldwijde vraag naar stents is in de afgelopen jaren aanzienlijk toegenomen, waarbij de toename in hart- en vaatziekten een belangrijke reden voor de toenemende vraag naar (coronaire) stents is. Een van de prominente redenen voor de toename in zulke cardiovasculaire aandoeningen is een groei in ongezonde leefstijlen. Tevens wordt een vergrijzende bevolking die vatbaarder is voor hart-gerelateerde aandoeningen en een behandeling moeten ondergaan als aanzienlijke factor die de groei naar het medische hulpmiddel in een aanzienlijk tempo stimuleert.⁹⁷

In literatuur komt strikte regelgeving voor productgoedkeuring naar voren als een potentiële belemmering voor de groei van de markt en innovatie, maar dit heeft tot op heden geen rol gespeeld in tekorten van het medisch hulpmiddel in Nederland en in de EU.⁹⁸

Verscheidende fabrikanten hebben in 2021 verschillende terugroepacties uitgevoerd voor stents. Zo heeft in oktober 2021 Medtronic aangekondigd dat het een vrijwillige terugroepactie uitvoert voor een bepaald stentgraftstelsel na het ontvangen van verschillende meldingen over storingen in een onderdeel van het plaatsingssysteem van de stent. Deze actie wordt uitgevoerd in meerdere landen waaronder Nederland, voor een onbekende hoeveelheid ongebruikte stentgraftsystemen.⁹⁹ De fabrikant Boston Scientific kondigde eveneens een terugroepactie aan voor ruim 31.000 stents in april 2021 in de Verenigde Staten na meldingen van een defect.¹⁰⁰ Hoewel er geen aanwijzingen zijn dat deze terugroepacties, of in het verleden uitgevoerde terugroepacties tot significante tekorten hebben geleid voor stents, kunnen zulke gebreken in de productie significante korte termijn gevolgen hebben op de leveringszekerheid van een bepaald type stent.

Samengevat

Gezien de efficiënte werking en levensreddende eigenschappen van stents is de wereldwijde vraag ernaar aanzienlijk toegenomen. Het medisch hulpmiddel kent continu innovaties in zowel de productieprocessen en gebruikte materialen als de uiteindelijke toepassingen ervan. Ondanks de globale gevolgen van de Covid-crisis zijn er geen tekorten in stents gerapporteerd door fabrikanten of organisaties die de belangen van zorgverleners en patiënten waarborgt.

3.4.5 Factsheet: Pipetpunten

Beschrijving

Pipetpunten zijn medische hulpmiddelen voor het opnemen en doseren van vloeistoffen met behulp van een pipet. De pipetpunt is een klein en relatief eenvoudig, maar essentieel laboratorium-

⁹⁶ Ashton Acton (2013). *Advances in Public Health Research and Treatment: 2013 Edition*.

⁹⁷ WHO (2022) Cardiovascular diseases. available at: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1 ;

⁹⁸ Market Data Forecast (2022) Europe Coronary Stent Market. available at: <https://www.marketdataforecast.com/market-reports/europe-coronary-stent-market>

⁹⁹ <https://www.igi.nl/publicaties/waarschuwingen/2021/10/29/medtronic-inc.-fsn-fa1207-enduranttm-ii-iis-stent-graft-system>

¹⁰⁰ <https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-recalls/boston-scientific-corporation-recalls-vici-venous-stent-system-and-vici-rds-venous-stent-system>

materiaal dat vaak wordt gebruikt in de biowetenschappen, de farmaceutische industrie, de chemische industrie en laboratoria. De behandeling van vloeistoffen is een belangrijk onderdeel van werkzaamheden in laboratoria en pipetpunten zijn essentieel om deze werkzaamheden met precisie en efficiëntie te verrichten bij het verwerken van kleine hoeveelheden vloeistoffen.¹⁰¹

Elke pipetpunt heeft een capaciteit van ongeveer 0,01 µl tot 5 ml. Daarnaast zijn ze verkrijgbaar in verschillende soorten, waaronder niet-steriel, steriel, gefilterd en niet-gefilterd. Niet-steriele pipetpunten worden vaak gebruikt in laboratoriumtoepassingen waar steriliteit niet essentieel is voor de test of analyse die wordt uitgevoerd. Gesteriliseerde pipetpunten zijn ontworpen om contaminatie te voorkomen en zijn essentieel voor toepassingen in laboratoria.

Delven of aankopen van grondstoffen en halffabricaten

Pipetpunten worden voornamelijk geproduceerd uit polypropyleenhars. Een veelzijdige thermoplastisch dat wordt geproduceerd uit propaan en is een van de meest geproduceerde volumeplastics na polyethyleen. De grootste producenten van de grondstof zijn onder andere Dow Chemical (VS), Lyondell Basell (Nederland) en Exxon Mobil (VS).¹⁰²

Grote stroomstoringen in Texas, VS als gevolg van een winterstorm dwongen verschillende fabrikanten van polypropyleenhars hun productielocaties te sluiten in maart 2020. Naar schatting werd meer dan 85% van de productiecapaciteit van de grondstof in de VS negatief beïnvloed door significante schade aan productielijnen als gevolg van de storm. Twee van de grootste fabrieken van ExxonMobil die polypropyleen produceren bevinden zich in Texas, evenals grote fabrikanten van medische plastic laboratoriumproducten.¹⁰³ Hieruit is gebleken dat de verhinderingen in de toelevering van de benodigde grondstoffen voor de productie van pipetpunten als risico voor de leveringszekerheid van het medisch hulpmiddel.

Assembleren en kwaliteitscontrole eindproduct op productielocatie

De grootste fabrikanten van pipetpunten zijn geconcentreerd in Noord Amerika en Europa, en bestaan onder andere uit Eppendorf AG (Duitsland), Mettler Toledo (Zwitserland), Thermo Fisher Scientific (VS), Tecan (Zwitserland) en Corning (VS).

De productiefaciliteiten van vier van de vijf grootste wereldwijde fabrikanten van pipetpunten is geografisch breed verspreid, zoals zichtbaar is in Figuur 3.12.¹⁰⁴ Fabrikanten van pipetpunten hebben productiefaciliteiten in de Verenigde Staten, Duitsland en China. In Europa hebben met name Eppendorf en Mettler Toledo verschillende productiefaciliteiten.

De productie van pipetpunten vereist hoogwaardige hygiënische omstandigheden om het risico op elke vorm van besmetting te minimaliseren. De massaproductie van pipetpunten gebeurt met behulp van hoogwaardige elektrische spuitgietmachines. Dit proces is meestal geautomatiseerd om een hoge efficiëntie te bereiken.

De eindproducten worden voornamelijk in bulk verkocht aan eindgebruikers of distributeurs. Fabrikanten produceren veelal zowel individuele onderdelen, zoals de filters die worden gebruikt bij sommige soorten pipetpunten, als eindproducten in eigen huis om de algehele kwaliteit en veiligheid van pipetpunten te controleren.¹⁰⁵

¹⁰¹ <https://mbpinc.net/pipette-tips-and-their-advantages/>

¹⁰² <https://sewport.com/fabrics-directory/polypropylene-fabric>

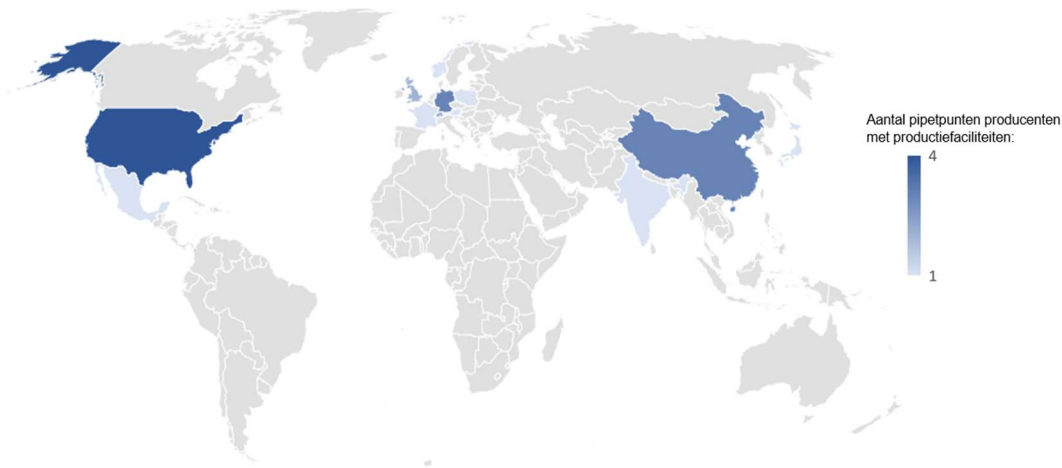
¹⁰³ Pipette Tips Shortage: How is the Hinder Biological Research? (2021). Available at:

<https://www.kake.com/story/44432270/pipette-tips-shortage-how-is-it-hinder-biological-research>

¹⁰⁴ Door beperkte publieke informatie ontbreekt Thermo Fisher Scientific in Figuur 3.13 en Figuur 3.14

¹⁰⁵ https://www.mt.com/de/en/home/supportive_content/news/po/pipe/high-quality-pipette-tips-production.html

Figuur 3.12 Wereldwijde geografische spreiding van productiefaciliteiten van pipetpunten producenten (Eppendorf, Mettler Toledo, Tecan, en Corning (2021))



Transport van grondstoffen, halffabricaten en eindproducten

Verschillende fabrikanten van pipetpunten hebben distributiecentra in Nederland gevestigd. Zo hebben de Amerikaanse fabrikanten Thermo Fisher Scientific en Corning Life Sciences, die meerdere soorten laboratoriumproducten produceren een Europees distributiecentrum in Nederland. Thermo Fisher Scientific heeft sinds 2008 een distributiecentrum in Veghel en Corning Life Sciences sinds 2009 in Amsterdam. Tevens heeft de Duitse producent Eppendorf een distributiecentrum in Nijmegen dat aansluit op verschillende distributiecentra in Duitsland.

Normaliter worden pipetpunten per zeevracht vervoerd. Tijdens de Covid-crisis is er ook luchtvracht gebruikt om afnemers sneller te bevoorraden. Marktpartijen bevestigen echter gelimiteerd te zijn geweest met het in gebruik nemen van luchtvracht door beperkte capaciteit op luchthavens in producerende landen en handelsbelemmeringen op nationaal niveau bij het exporteren van bepaalde medische hulpmiddelen, waaronder in China.

Op de markt brengen van het product door de vergunning houder

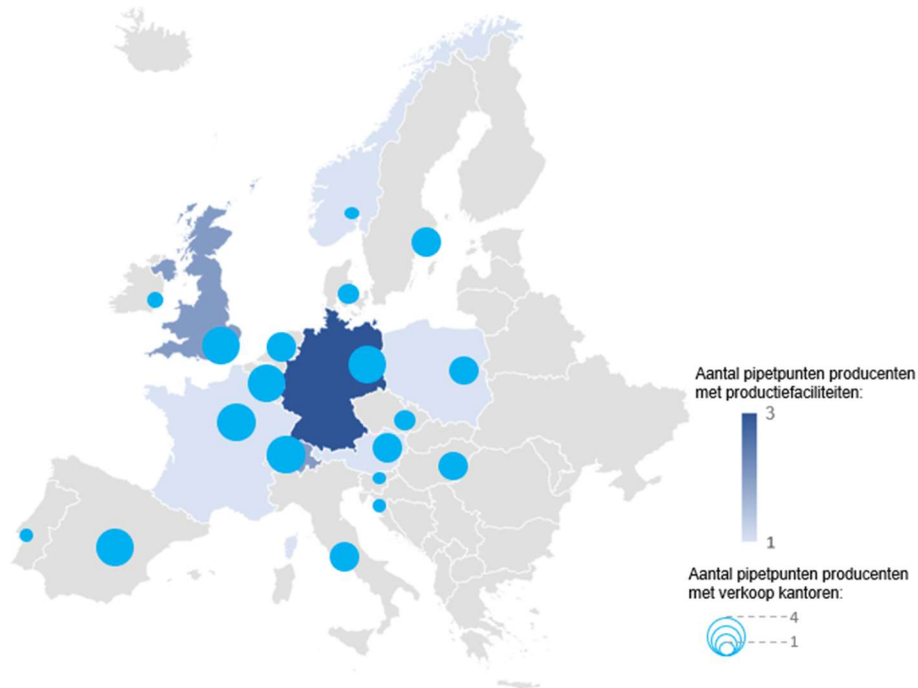
De stijgende vraag naar pipetpunten wordt gedreven door een toename in onderzoek dat wordt uitgevoerd in de biotechnologiesector, groeiende farmaceutische markten en toenemende investeringen in R&D in de gezondheidszorg. De Covid-crisis heeft echter de meest significante impact gehad op de markt voor pipetpunten. Bij iedere Covid-19 test die geanalyseerd wordt in laboratoria zijn gemiddeld vier pipetpunten benodigd. Dit heeft er toe geleid dat fabrikanten van pipetpunten hun productie aanzienlijk hebben moeten opschalen.¹⁰⁶ Volgens een geïnterviewde marktpartij werden er normaliter ongeveer 3.500 testen per dag uitgevoerd waarbij pipetpunten benodigd waren. Tijdens de Covid-crisis werden er gedurende enkele maanden ruim 300.000 testen per dag uitgevoerd met behulp van pipetpunten. Een dergelijk disproportionele toename in uitgevoerde testen gebeurde niet alleen in Nederland, maar overal in de wereld. Hierdoor sloegen vele internationale partijen in grote getalen laboratoriumhulpmiddelen in, wat tot significante verstoringen in de markt heeft geleid.

Verkoopkantoren spelen in de toeleveringsketens een belangrijke rol voor de leveringszekerheid van medische hulpmiddelen. Zowel het anticiperen op de vraag naar bepaalde laboratoriumproducten als het zorgen voor tijdige leveringen wordt doorgaans volbracht door nationale of

¹⁰⁶ <https://www.businesswire.com/news/home/20220107005201/en/Global-Disposable-Pipette-Tips-Market-Forecast-Report-2021-2028---Use-of-Artificial-Intelligence-AI-and-Biomarkers-in-Biomarker-Related-Analysis-and-Personalized-Therapy--ResearchAndMarkets.com>

regionale verkoopkantoren van fabrikanten voor relevante medische hulpmiddelen. Deze zijn daarom doorgaans geografisch breed verspreid om zo efficiënt mogelijk een bepaalde markt te bedienen, zie Figuur 3.13.

Figuur 3.13 Europese productiefaciliteiten en lokale verkoopkantoren (Eppendorf, Mettler Toledo, Tecan, en Corning (2021))



In interviews met verschillende marktpartijen is verklaard dat door de grote mate van differentiatie in pipetpunten het voorkomt dat bepaalde specifieke pipetpunten soms tijdelijk niet beschikbaar zijn vanwege kwaliteitsproblemen in de productieketen tijdens niet-pandemische situaties. Omdat de toelevering van pipetpunten voor laboratoria doorgaans via aanbestedingen met groothandelaren plaatsvindt, zijn in zulke situaties alternatieven aangeboden om de continuïteit van de levering aan afnemers te waarborgen.

Kwaliteitseisen voor pipetpunten zijn voornamelijk gericht op de steriliteit van het medisch hulpmiddel maar ook op de identieke capaciteiten en karakteristieken van alle geproduceerde pipetpunten binnen een productielijn. Zo zijn er weinig tot geen afwijkingen gepermitteerd tussen dezelfde soort pipetpunten om de nauwkeurigheid van laboratoriumtesten te garanderen.

Samengevat

De productie van pipetpunten vereist hoogwaardige elektrische spuitgietmachines en wordt doorgaans produceert uit polypropyleenhars, een veelzijdig thermoplast. De productiefaciliteiten van pipetpunten producenten zijn geografisch breed verspreid, en bevindt zich voornamelijk in Noord-Amerika, Europa en Azië. De COVID-crisis heeft de vraag naar pipetpunten aanzienlijk beïnvloed met als gevolg, aanzienlijke verstoringen in de wereldwijde markt voor het medisch hulpmiddel. Daarnaast zijn belemmeringen in de toelevering van essentiële grondstoffen en halffabricaten ook gebleken als belangrijke factoren voor tekorten. De toeleveringsketen van het medische hulpmiddel is hierom gekenmerkt als lastig op te schalen in grote maten en in een korte periode en gevoelig te zijn voor belemmeringen in de toelevering van grondstoffen en halffabricaten.

3.4.6 Factsheet: Hechtdraad

Beschrijving

Hechtdraad is een medisch hulpmiddel dat wordt gebruikt om lichaamsweefsels bij elkaar te houden en wondranden te benaderen na een verwonding of operatie. Hechtdraad is als zodanig een essentieel medisch hulpmiddel bij veel verschillende handelingen in de gezondheidszorg. De toepassing van hechtdraad omvat meestal het gebruik van een naald met een vast draadstuk. Er bestaan talloze soorten hechtdraad die verschillen in vorm en grootte van de naald, evenals in het materiaal en specifieke doeleinde van het hechtdraad.¹⁰⁷

Delven of aankopen van grondstoffen en halffabricaten

Voor de productie van hechtdraad is synthetisch polymeer fiber een essentieel grondstof. Deze grondstof wordt vervaardigd uit verschillende olieproducten en wordt dan ook voornamelijk geproduceerd in de grootste olieproducerende landen, zoals de VS.¹⁰⁸ Producenten van deze grondstof zijn geografisch verspreid en bestaan onder andere uit China National Petroleum Corporation (China), DuPont (VS), en Indorama Corporation (Indonesië).

Assembleren en kwaliteitscontrole eindproduct op productielocatie

Het productieproces van hechtdraad is relatief eenvoudig en vereist geen gespecialiseerde machines of innovatieve technologie. Enkele van de grootste producenten wereldwijd van het eindproduct zijn Braun Healthcare Company (Duitsland), Boston Scientific (VS), Medtronic (Ierland) en Johnson & Johnson (VS). Marktpartijen zouden voor de productie van hechtdraad beperkte geografische afhankelijkheden ervaren, een marktpartij gaf hierom aan haar productiefaciliteiten geografisch verspreid te hebben.

Transport van grondstoffen, halffabricaten en eindproducten

Het bedrijf Johnson & Johnson (VS) heeft een prominente positie in de wereldwijde markt voor hechtdraad en produceert medische hulpmiddelen in verschillende Europese landen waaronder, Duitsland, Ierland en Zwitserland. Het bedrijf heeft tevens in België een groot distributiecentrum waaruit het verschillende medische hulpmiddelen, waaronder hechtdraad, naar Nederland levert. Hierom worden de aanzienlijke marktaandeelen van Belgische importen van hechtdraad naar Nederland in zowel 2016 als 2020, zoals weergegeven in Figuur 3.14, niet gekenmerkt als afhankelijkheden voor productiefaciliteiten die in België gevestigd zijn, maar handelsstromen betreft die vanuit distributiekanaal voortkomen.¹⁰⁹

Op de markt brengen van het product door de vergunning houder

De samenstelling van de Nederlandse importmarkt voor hechtdraad is tussen 2016 en 2020 aanzienlijk veranderd (Figuur 3.14). In 2016 bestonden de Nederlandse importen voor ruim 80% uit importen uit EU28 landen, waarbij België met ruim 45% en Duitsland met ruim 16% het grootste marktaandeel hadden. In 2020 is het marktaandeel van EU landen op de Nederlandse importmarkt aanzienlijk teruggedrongen naar slechts 38% van de totale importen. Voornamelijk het aandeel van importen afkomstig uit de VS is vergoot en bestond in 2020 uit 50% van de totale importmarkt van hechtdraad, in vergelijking met slechts 16% in 2016.

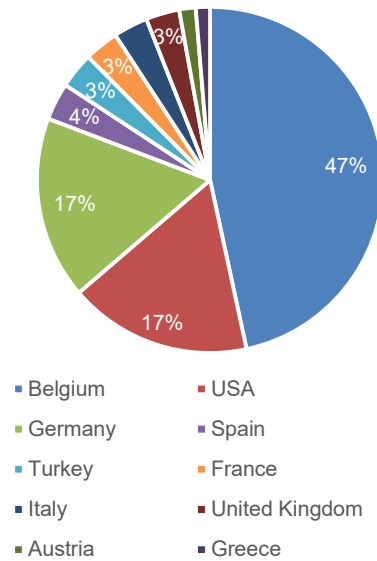
¹⁰⁷ Byrne, M. (2019) The Surgical Suture, *Aesthetic Surgery Journal*, Volume 39, p 67–72.

¹⁰⁸ Hagewoord, J. (2014) Technologies for the manufacture of synthetic polymer fibres: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780857094995500039>

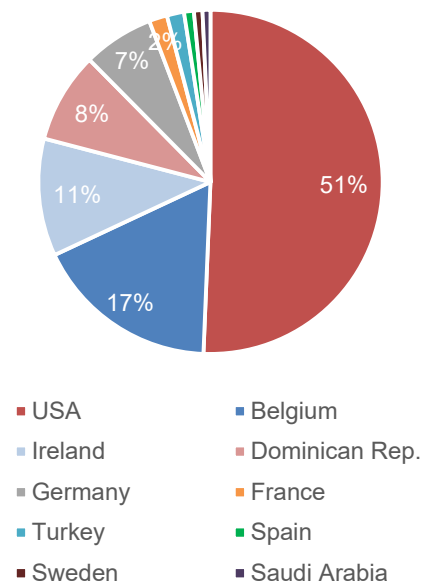
¹⁰⁹ <https://bciglobal.com/en/johnson---johnson-opens-new-european-distribution-center-in-wallonia--belgium>

Figuur 3.14 Top 10 import landen voor de Nederlandse markt, 2016 (boven) en 2020 (onder)

| Handelspartner | Aandeel van totale importen |
|----------------|-----------------------------|
| Belgium | 47.4% |
| USA | 16.6% |
| Germany | 16.6% |
| Spain | 3.4% |
| Turkey | 3.2% |
| France | 3.1% |
| Italy | 3.1% |
| United Kingdom | 3.1% |
| Austria | 1.5% |
| Greece | 1.3% |



| Handelspartner | Aandeel van totale importen |
|----------------|-----------------------------|
| USA | 51% |
| Belgium | 16.8% |
| Ireland | 10.7% |
| Dominican Rep. | 8.2% |
| Germany | 6.6% |
| France | 1.7% |
| Turkey | 1.5% |
| Spain | 0.9% |
| Sweden | 0.8% |
| Saudi Arabia | 0.7% |

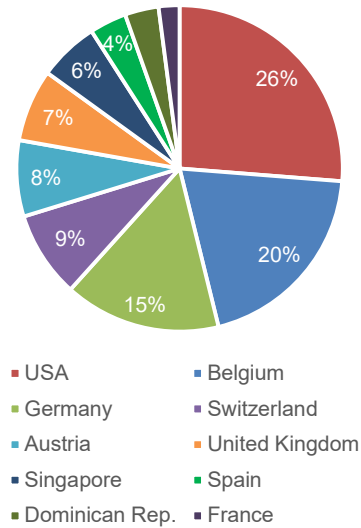


Bron: UN Comtrade (2020)

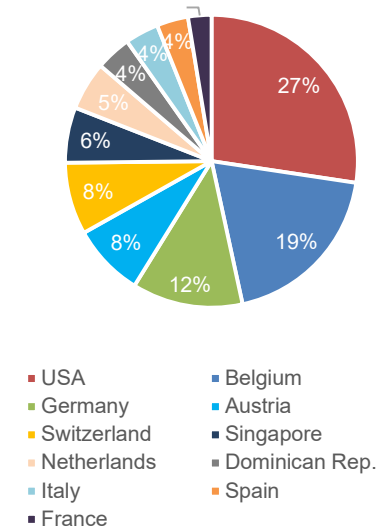
Het aandeel van hecht draad dat wordt geïmporteerd uit de VS is asymmetrisch met het aandeel ervan op de wereldwijde markt. Tussen 2016 en 2020 hadden de VS namelijk een wereldwijd marktaandeel tussen de 23 en 24% (Figuur 3.15). Ondanks het feit dat de VS de grootste exporteur wereldwijd is van hecht draad, is het aandeel van importen uit de VS voor de Nederlandse importmarkt geïdentificeerd als een risico voor de leveringszekerheid van hecht draad. Aangezien hecht draad voornamelijk getransporteerd wordt via langdurig zeevracht, zorgt de aanzienlijke geografische afstand tussen beide landen voor een gelimiteerde reactietijd om abrupte tekorten van hecht draad te voorkomen of verhelpen.

Figuur 3.15 Top 10 export landen wereldwijd, 2016 (boven) en 2020 (onder)

| Handelspartner | Aandeel van wereld exporten |
|----------------|-----------------------------|
| USA | 26% |
| Belgium | 20,3% |
| Germany | 14,6% |
| Switzerland | 8,7% |
| Austria | 7,8% |
| United Kingdom | 6,7% |
| Singapore | 5,5% |
| Spain | 3,6% |
| Dominican Rep. | 3% |
| France | 1,9% |



| Handelspartner | Aandeel van wereld exporten |
|----------------|-----------------------------|
| USA | 26.5% |
| Belgium | 19% |
| Germany | 11.8% |
| Austria | 7.6% |
| Switzerland | 8% |
| Singapore | 5.5% |
| Netherlands | 4.7% |
| Dominican Rep. | 3.5% |
| Italy | 3.5% |
| Spain | 3.1% |



Bron: UN Comtrade (2020)

Landen uit de EU hebben een significant aandeel in de wereldwijde exportmarkt van hecht draad. In zowel 2016 als 2020 waren exporten uit de EU verantwoordelijk voor 45% van de totale wereldmarkt. Nederlandse exporten hebben hun wereldwijde aandeel aanzienlijk vergroot naar 4,7% van de totale wereldwijde exportmarkt in 2020.

In een interview met een prominente marktspeeler voor hecht draad is verklaard dat er geen problemen zijn ervaren met de leveringszekerheid van het medisch hulpmiddel tijdens de Covid-crisis. Risico analyses, aanleggen van voorraden, en significante verticale integratie in de productieketen van hecht draad en andere medische hulpmiddelen zouden daar aan hebben bijgedragen. Echter vereist de productie van hecht draad een aanzienlijke mate van differentiatie in het productieproces: er worden veel verschillende soorten hecht draad geproduceerd die verschillen in kenmerken en toepassingen. Als gevolg hiervan is het bij bepaalde varianten van hecht draad voorgekomen dat deze tijdelijk buiten voorraad waren. Daartoe heeft de producent een voorraadstelsel ingericht waarbij nagekeken kan worden per kenmerk en toepassing welke alternatieve varianten van hecht draad als alternatief geleverd kunnen worden om mogelijke tekorten te mitigeren.

Samengevat

Hechtdraad wordt doorgaans van synthetisch polymeer fiber geproduceerd. Het medisch hulpmiddel kent relatief eenvoudig productieproces waarbij geen gespecialiseerde machines of innovatieve technologieën vereist zijn. Hoewel er een aanzienlijke differentiatie bestaat in de beschikbare soorten hechtdraden, zijn deze voor medische toepassingen substitueerbaar. De productie van hechtdraad vindt voornamelijk plaats in Noord Amerika en Europa waarbij, het via distributiecentra van grote producten naar Nederland wordt ingevoerd.

3.4.7 Factsheet: Slaapapneu beademingsapparatuur

Beschrijving

Slaapapneu beademingsapparaten zijn machines die op kunstmatige wijze zuurstof toedienen aan patiënten die niet of slecht zelfstandig kunnen ademen. De machines zijn computergestuurd en worden voornamelijk gebruikt op de intensive care, in de thuiszorg en bij spoedeisende hulp. Het apparaat bestaat uit verschillende (elektronische) componenten en vereist tevens verschillende gebruiksartikelen, zoals luchtmaskers, ventilatiecircuits, stromingssensoren en luchtbuizen.¹¹⁰

De COVID-crisis heeft een significante impact gehad op de vraag en toeleveringszekerheid van deze machines. Omdat een infectie met het COVID-19 virus voornamelijk de longcapaciteit van een patiënt aantast is het gebruik van een (slaapapneu) beademingsapparaat vaak noodzakelijk tijdens de bestrijding van ernstige gevallen.¹¹¹ Daarnaast zijn er diverse verstoringen geweest in de leveringsketens van de componenten die benodigd zijn voor de productie. Tot slot hebben er grootschalige terugroepacties plaatsgevonden door een van de meest prominente fabrikanten van het medisch apparaat. Dit heeft een aanzienlijk impact gehad op het aanbod van slaapapneu beademingsapparaten.

Delven of aankopen van grondstoffen en halffabricaten

De medische apparaten hebben een complex productieproces waarbij vele (elektronische) componenten benodigd zijn. Sommige beademingsapparatuur kunnen uit meer dan 700 verschillende onderdelen bestaan en zijn daarom afhankelijk van productieketens die ook geografisch aanzienlijk verspreid zijn. Met name de toelevering van essentiële computer gerelateerde componenten zoals halfgeleiders werd tijdens de COVID-crisis aanzienlijk beïnvloed door verstoringen. Dit leidde tot verdere verslechtering van de globale markt voor deze componenten omdat de productie ervan gelimiteerde opschalingsmogelijkheden kent door het complexe productieproces en door de aanzienlijke investeringen en expertise het opzetten van additionele productielijnen vereist. De productie van halfgeleiders vindt voornamelijk in Azië (met name in China, Taiwan en Zuid Korea) plaats.¹¹²

Volgens een Europese marktspeeler zijn er drie voornamelijk componentencategorieën waarmee problemen zijn ervaren met de leveringszekerheid door tekorten. Dit betreft accu's en batterijen, elektronische componenten, en mechanische componenten. Wanneer er een kritisch component mist voor het assembleren van de medische apparaten worden deze gekocht op de spotmarkt tegen hogere prijzen of wordt de voltooiing van de productie uitgesteld tot de relevante componenten zijn ontvangen.

¹¹⁰ Ajao, A., Nystrom, S. V., Koonin, L. M., Patel, A., Howell, D. R., Baccam, P., Lant, T., Malatino, E., Chamberlin, M., & Meltzer, M. I. (2015). Assessing the Capacity of the US Health Care System to Use Additional Mechanical Ventilators During a Large-Scale Public Health Emergency. *Disaster medicine and public health preparedness*, 9(6), 634–641.

¹¹¹ Iyengar, K., Bahl, S., Raju Vaishya, & Vaish, A. (2020). Challenges and solutions in meeting up the urgent requirement of ventilators for COVID-19 patients. *Diabetes & metabolic syndrome*, 14(4), 499–501.

¹¹² SIA (2020). From Microchips to Medical Devices: Semiconductors as an Essential Industry During the Covid-19 Pandemic: <https://www.semiconductors.org/wp-content/uploads/2020/10/From-Microchips-to-Medical-Devices-SIA-White-Paper.pdf>

Ook hebben lockdowns tot de tijdelijke sluiting van productiefaciliteiten in Aziatische landen zoals China geleid tijdens de Covid-crisis. Dit heeft een aanzienlijke druk gecreëerd op de toeleveringsketen van componenten. Tevens wordt de toeleveringsketen gekenmerkt als erg gespecialiseerd waardoor de productie van bepaalde componenten uitbesteed moet worden omdat andere partijen het efficiënter kunnen produceren. Zulke mate van specialisatie kan tot significante risico's leiden wanneer er beperkte alternatieven beschikbaar zijn en producenten van het eindproduct afhankelijk zijn van slechts een paar toeleveranciers. Vanwege commerciële overwegingen en *just in time* productie processen zijn buffervoorraden bij deze leveranciers voor bepaalde componenten beperkt.

Assembleren en kwaliteitscontrole eindproduct op productielocatie

De grootste producenten van het medisch apparaat zijn onder andere Vyaire Medical (VS), Zoll Medical Corp (Japan), Philips Respironics (Nederland), Medtronic (VS), ResMed (VS / Australië) en Dräger (Duitsland). Hoewel deze producenten geconcentreerd zijn in Noord Amerika en Europa is de productie en assemblage van slaapapneu beademingsapparaten aanzienlijk geografisch verspreid, en bevindt zich voornamelijk ook plaats in Azië. Sommige producenten sluiten ook overeenkomsten af met derde partijen om zo de productie van de medische apparaten uit te besteden. Zo heeft bijvoorbeeld Philips Respironics tijdens de Covid-crisis overeenkomsten gesloten met producenten Flex (Singapore) en Jabil (VS) om slaapapneu beademingsapparatuur voor het Nederlandse bedrijf te produceren. Beide producenten worden omschreven gespecialiseerd te zijn in het produceren van medische apparatuur en beschikken over een wereldwijde productieketen, met productiefaciliteiten verspreid over 30 (Flex) en 100 (Jabil) landen en beschikken over een uitgebreide globale netwerk van leveranciers voor componenten en grondstoffen.¹¹³

De significante verhoging in vraag voor de medische apparaten heeft tijdens de COVID-crisis er toe geleid dat beademingsapparatuur producenten en haar toeleveranciers in een korte periode hun productie flink hebben moeten opschalen, tot soms wel vier keer de reguliere productie. Volgens een marktpartij zouden voornamelijk de supply chain componenten uit Europa er voor gezorgd hebben dat het bedrijf snel en efficiënt kon opschalen met productie. Dit is voor hen tevens een aanzienlijk voordeel voor het produceren in de EU.

Transport van grondstoffen, halffabricaten en eindproducten

Terwijl de meerderheid van de componenten in normale tijden in bulk via zeevracht vervoerd werd, hebben meerdere producenten van slaapapneu beademingsapparaten componenten in kleinere hoeveelheden en van meerdere leveranciers via luchtvracht laten vervoeren om sneller en efficiënter productie op te schalen in reactie op de significante toename in vraag als gevolg van de COVID-crisis. Zulke alternatieve transportmethodes zijn voor fabrikanten echter voor de meeste producten economisch niet te veroorloven bij reguliere drukte. Daarom is de beschikbaarheid van een calamiteitenbestrijdingsplan bij fabrikanten van cruciaal belang.

Op de markt brengen van het product door de vergunning houder

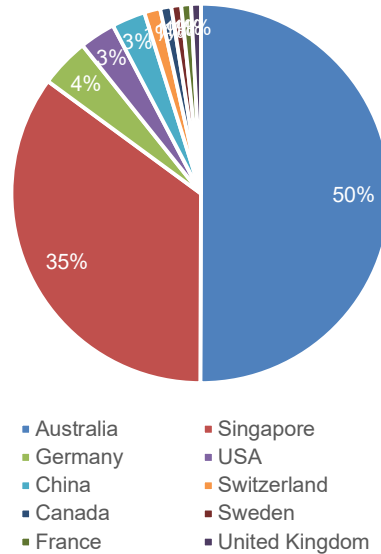
De Nederlandse importmarkt voor slaapapneu beademingsapparatuur was zowel in 2016 als 2020 aanzienlijk afhankelijk van importen uit Australië en Singapore. Importen uit EU28 landen tellen op tot een relatief klein onderdeel van de Nederlandse import markt voor slaapapneu beademingsapparaten, ondanks een stijging van 5,7% in 2016 naar 9,4% in 2020 van de totale Nederlandse importmarkt.¹¹⁴

¹¹³ <https://www.philips.com/a-w/about/news/archive/standard/news/articles/2020/20200414-philips-joins-forces-with-flex-and-jabil-to-speed-the-production-of-hospital-ventilators.html>

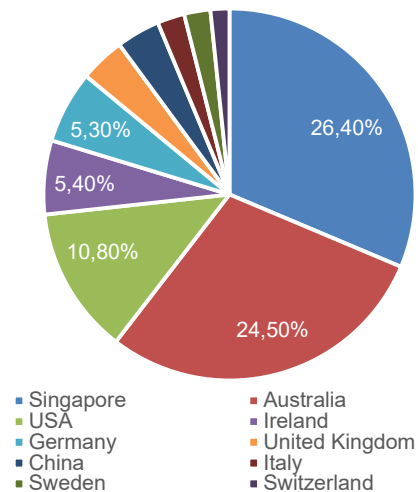
¹¹⁴ De handelsdata is verkregen via UN Comtrade en verzameld door het CBS, de data laat de waarde zien van handelsstromen van slaapapneu beademingsapparatuur (inclusief benodigde accessoires en onderdelen) dat wordt ingeklaard in Nederland

Figuur 3.16 Top 10 import landen voor de Nederlandse markt, 2016 (boven) en 2020 (onder)

| Handelspartner | Aandeel van totale importen |
|----------------|-----------------------------|
| Australia | 47.6% |
| Singapore | 33.3% |
| Germany | 4% |
| USA | 2.9% |
| China | 2.7% |
| Switzerland | 1.3% |
| Canada | 0.9% |
| Sweden | 0.8% |
| France | 0.8% |
| United Kingdom | 0.8% |



| Handelspartner | Aandeel van totale importen |
|----------------|-----------------------------|
| Singapore | 26.4% |
| Australia | 24.5% |
| USA | 10.8% |
| Ireland | 5.4% |
| Germany | 5.3% |
| United Kingdom | 3.3% |
| China | 3.2% |
| Italy | 2.0% |
| Sweden | 1.9% |
| Switzerland | 1.4% |



Bron: UN Comtrade (2020)

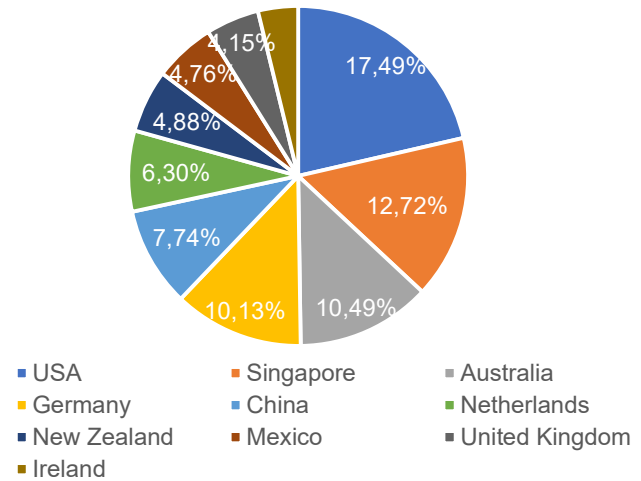
Evenals de Nederlandse importmarkt, is de wereldwijde exportmarkt aanzienlijk verspreid over verschillende regio's, waarbij met name China zijn marktaandeel aanzienlijk heeft weten te vergroten van 7,7% in 2016 naar 21,5% in 2020. Nederland heeft een relatief groot aandeel in de wereldwijde export van slaapapneu beademingsapparaten. De totale export waarde van slaapapneu beademingsapparaten is tussen 2016 en 2020 met 150% toegenomen en bedroeg 7,11% van de totale wereldexport in 2020. Tevens heeft Nederland een handel surplus op slaapapneu beademingsapparaten: het exporteerde ruim 20% meer dan dat het importeerde.

Ondanks de aanzienlijke geografische spreiding van de markt voor slaapapneu beademingsapparaten kunnen de apparaten niet vanuit ieder land geïmporteerd worden. Er bestaan strenge certificerings- en kwaliteitseisen waaraan deze apparaten moeten voldoen voordat ze in de EU (en dus op de Nederlandse markt) geïmporteerd en verhandeld mogen worden. De concentratie van importen uit zowel Singapore en Australië wordt daarom als een risico voor mogelijke tekorten geïdentificeerd, omdat andere potentiële handelspartners met een groot of

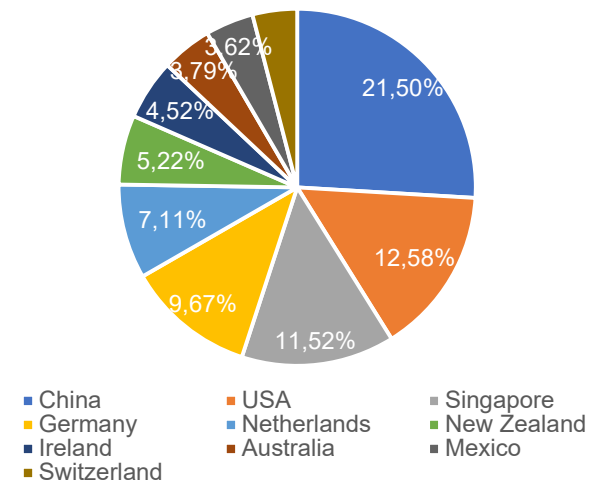
opkomend marktaandeel in de wereldwijde exportmarkt mogelijk niet voldoen aan de strenge eisen en daarom geen alternatief voor exportdiversificatie bieden.¹¹⁵ Met de EU brede implementatie van de MDR moeten fabrikanten die zowel in de EU als er buiten medische apparaten produceren nieuwe regels ondergaan en in sommige gevallen nieuwe veiligheidscertificaten voor hun producten aanvragen. De implementatie van deze regelgeving brengt voor producenten aanzienlijke additionele kosten met zich mee om te kunnen voldoen aan deze eisen.¹¹⁶

Figuur 3.17 Top 10 export landen wereldwijd, 2016 (boven) en 2020 (onder)

| Handelspartner | Aandeel van wereld exporten |
|----------------|-----------------------------|
| USA | 17.5% |
| Singapore | 12.7% |
| Australia | 10.5% |
| Germany | 10.1% |
| China | 7.7% |
| Netherlands | 6.3% |
| New Zealand | 4.9% |
| Mexico | 4.8% |
| United Kingdom | 4.2% |
| Ireland | 3.1% |



| Handelspartner | Aandeel van wereld exporten |
|----------------|-----------------------------|
| China | 21.5% |
| USA | 12.6% |
| Singapore | 11.5% |
| Germany | 9.7% |
| Netherlands | 7.1% |
| New Zealand | 5.2% |
| Ireland | 4.5% |
| Australia | 3.8% |
| Mexico | 3.6% |
| Switzerland | 3.4% |



Bron: UN Comtrade (2020)

De meerderheid van de wereldwijde exportmarkt voor slaapapneu beademingsapparatuur was in 2020 geconcentreerd in drie landen die zich buiten de EU bevinden. In combinatie met de strikte kwaliteitseisen waar deze producten aan moeten voldoen om verscheept te mogen naar de EU, zorgt dat voor een risico op onvoldoende importdiversificatie mogelijkheden om de Nederlandse markt te ondersteunen in tijden van toenemende vraag.

¹¹⁵ Lowe., S. (2020) Securing Europe's Medical Supply Chains Against Future Shocks: <https://www.cer.eu/publications/archive/bulletin-article/2020/securing-europes-medical-supply-chains-against-future>; Medical Device Coordination Group (2020) Regulatory Requirements For Ventilators and Related Accessories: https://ec.europa.eu/health/system/files/2020-09/md_mdcg_2020-9_regulatory_requirements_ventilators_en_0.pdf

¹¹⁶ <https://business.gov.nl/sector-specific/care-and-animal-care/medicines-and-medical-technologies/medical-devices-mdr-and-ivdr/>

In juni 2021 heeft Philips een grootschalige terugroepactie uitgebracht voor verschillende modellen van slaapapneu beademingsapparaten, vanwege een productiefout die potentiële gezondheidsrisico's heeft voor de gebruikers van het medisch apparaat. Naar schatting betreft de terugroepactie 3 tot 4 miljoen apparaten die in gebruik waren door zowel zorginstellingen als thuisgebruikers.¹¹⁷ Hoewel Philips zijn productie heeft opgeschaald om de getroffen apparaten te repareren, heeft de terugroepactie een grote druk veroorzaakt op de markt en met name op andere aanbieders van slaapapneu beademingsapparatuur. Dit heeft geleid tot tekorten in sommige markten. Het niet voldoen aan veiligheidseisen door productiefouten met terugroepacties als gevolg worden hierom geïdentificeerd als een aanzienlijk risico voor de leveringszekerheid van de producten in Nederland.

Samengevat

Door de complexiteit en de vele componenten die benodigd zijn voor de productie van slaapapneu beademingsapparatuur zijn de wereldwijde toeleveringsketens en leveringszekerheid gevoelig voor ontregelingen. Tijdens de COVID-crisis zijn zulke ontregelingen aan het licht gekomen in de vorm van onvoldoende productiecapaciteiten en logistieke vertragingen van essentiële batterijen en accu's, elektronische en mechanische componenten. Tevens zijn exportrestricties ingesteld door meerdere landen voor slaapapneu beademingsapparatuur om de significante toename in vraag in eigen markt te kunnen ondersteunen, resulterend in een verhoogde krapte in de wereldwijde markt.¹¹⁸

3.4.8 Factsheet: Hemodialysemachine

Korte beschrijving

Hemodialysemachines zijn medische apparaten die gebruikt worden om het bloed van patiënten te reinigen. Zulke procedures heten hemodialyse, en worden voorschreven aan patiënten waarvan de nieren niet langer voldoende afvalstoffen en vocht uit het bloed kunnen verwijderen. Bij hemodialyse procedures worden hemodialyseapparaten gebruikt, een speciale filter of dialysator, om het bloed te reinigen. Om het bloed in deze machine of "dialysator" te krijgen, maken artsen met een kleine ingreep een toegang tot de bloedvaten van een patiënt.¹¹⁹

Een hemodialyse procedure kan in een ziekenhuis, in een dialysecentrum of thuis uitgevoerd worden en duurt ongeveer 4 uur per behandeling. De procedure dient normaliter 3 tot 7 keer per week uitgevoerd te worden. De exacte frequentie hangt af van waar de behandeling plaatsvindt (thuis of in een zorginstelling) en van de individuele karakteristieken van de patiënt.¹²⁰

Delven of aankopen van grondstoffen en halffabricaten

Hemodialysemachines zijn relatief grote medische apparaten met complexe productieprocessen. Het zijn tevens computergestuurde apparaten en om die reden vereisen ze verschillende elektronische componenten, zoals halfgeleiders en printplaten, waarvan de toeleveringsketens geografisch breed verspreid zijn.

Assembleren en kwaliteitscontrole eindproduct op productielocatie

Producenten van hemodialysemachines zijn aanzienlijk geografisch verspreid en bestaan onder meer de volgende bedrijven: Dialife (Zwitserland), Fresenius Medical Care (Duitsland), Baxter (VS), Asahi Kasei (Japan) en Nipro Diagnostics (Japan).

¹¹⁷ <https://www.fiercebiotech.com/medtech/philips-respiratory-device-woes-drag-yet-another-class-i-ventilator-recall>

¹¹⁸ Lee, S., & Prabhakar., D. (2021) Covid-19 Non-tariff Measures: The Good and the Bad, Through a Sustainable Development Lens, UNCTAD Research Paper No. 60: https://unctad.org/system/files/official-document/ser-rp-2021d3_en.pdf

¹¹⁹ <https://www.kidney.org/atoz/content/hemodialysis>

¹²⁰ <https://www.davita.com/treatment-services/dialysis/in-center-hemodialysis/how-does-a-dialysis-machine-work>

Voor hemodialyse procedures zijn meerdere essentiële en vaak steriele gebruiksartikelen noodzakelijk, zoals plastic slangen (bloedlijnen) en naalden die per patiënt en procedure vervangen moeten worden. Ook dienen de filters (dialysatoren) die gebruikt worden in hemodialysemachine regelmatig vervangen te worden.¹²¹ Naast deze gebruiksartikelen zijn verschillende vloeistoffen van essentieel belang voor het uitvoeren van een hemodialyse procedure. Relevante vloeistoffen zijn onder andere hemodialyse concentraten en saline. Omdat de leveringszekerheid van deze gebruiksartikelen van cruciaal belang is voor het in gebruik nemen van hemodialysemachine, zijn fabrikanten veelal in grote mate verticale geïntegreerd in de keten, zodat ze deze producten zelf kunnen produceren.

Een voorbeeld is fabrikant Fresenius Medical Care, die op dat gebied een uitgebreide verticale integratie heeft gerealiseerd. Het bedrijf produceert zelf gebruiksartikelen die benodigd zijn voor het in gebruik kunnen nemen van hun hemodialysemachine. De productiefaciliteiten van deze artikelen zijn tevens geografisch aanzienlijk verspreid om zo bepaalde risico's te mitigeren, zoals weergegeven in Figuur 3.18.¹²²

Hoewel het bedrijf zijn hemodialysemachine slechts in Duitsland en de Verenigde Staten assembleert, zijn de productiefaciliteiten voor bijbehorende essentiële gebruiksartikelen en vloeistoffen aanzienlijk over de wereld verspreid. Het geografisch spreiden van productiefaciliteiten voor essentiële componenten is in interviews met marktpartijen gebleken als een veelgebruikte strategie om eventuele belemmeringen of tekorten in een bepaalde regio op te vangen, of het uitvallen van een leverancier te compenseren met het opschalen van productie in andere locaties.

Figuur 3.18 Geografische spreiding van productiefaciliteiten Fresenius Medical Care (2021)



Bron: Our Global Company, Fresenius Medical Care: <https://jobs.freseniusmedicalcare.com/our-global-organization>; Annual Report 2021, Fresenius Medical Care: https://www.freseniusmedicalcare.com/fileadmin/data/com/pdf/investors/Hauptversammlung/2022/FME_20F_2021.pdf

Transport van grondstoffen, halffabricaten en eindproducten

Hoewel er weinig informatie beschikbaar is over transport van de componenten en grondstoffen voor de productie van de medische apparaten heeft de fabrikant Baxter melding gemaakt te zijn getroffen door vertragingen in de levering van zijn eindproducten. Om zulke logistieke vertragingen tegen te gaan in de levering van dit levensreddende medische apparaat heeft de fabrikant alternatieve transportmogelijkheden aangeboord. Zo heeft de producent in toenemende mate

¹²¹ <https://www.freseniuskidneycare.com/treatment/dialysis/hemodialysis-machine>

¹²² Fresenius Medical Care is in deze analyse uitgelicht vanwege het publiek beschikbaar maken van de locatie en producten die het produceert per productiefaciliteit

luchtvracht ingezet, zodat zijn eindproducten sneller in gebruik genomen kunnen worden in de Verenigde Staten en Europa.

Op de markt brengen van het product door de vergunning houder

Het aantal patiënten dat hemodialyse procedures nodig heeft is in de afgelopen jaren aanzienlijk toegenomen. Dit is onder andere het gevolg van een vergrijzende bevolking en een toename in chronische ziekten, zoals hypertensie en diabetes, en naar verwachting zal de incidentie van nierziekten verder toenemen. Met de groeiende wereldwijde bezorgdheid over nierziekten, richten veel bedrijven zich op technologische vooruitgang om veilige en effectieve hemodialysesmachines te ontwikkelen voor zowel thuisgebruik als in zorginstellingen.¹²³

De tekorten aan hemodialysesmachines tijdens de COVID-19 pandemie kwamen voort uit zowel een toename in vraag naar de medische apparaten als uit vertragingen in de levering ervan. Zo is de vraag naar hemodialysesmachines en bijbehorende benodigdheden aanzienlijk gestegen in ziekenhuizen tijdens de COVID-crisis. Hoewel het COVID-19 virus als luchtwegaandoening geclassificeerd wordt, zijn er veel gevallen opgetreden waarbij patiënten nierfalen en ademnood kregen als gevolg van een besmetting met het virus. Het gevolg hiervan is dat patiënten in sommige gevallen 24 uur per dag acute dialyseprocedures nodig hadden om onzuiverheden uit het bloed te verwijderen. Deze onverwachte toename in vraag naar de medische apparaten heeft tot significante tekorten geleid in IC-hemodialysesmachines, en in de bijbehorende vloeistoffen en filters die nodig zijn voor gebruik van de machines.¹²⁴

Samengevat

Hemodialysesmachines zijn medische apparaten die een complex productieproces kennen en verschillende elektronische componenten vereisen, waarvan de toeleveringsketens geografisch breed verspreid zijn. Voor het in gebruik nemen van het medisch apparaat zijn tevens verschillende gebruiksartikelen noodzakelijk. Hierom speelt de verticale integratie van een producent in de toeleveringsketen van deze componenten een aanzienlijke rol voor de leveringszekerheid van het medisch apparaat.

3.4.9 Factsheet: Insulinepomp

Beschrijving

Een insulinepomp is een medisch apparaat dat wordt gebruikt door patiënten met diabetes type 1 en, in bepaalde gevallen, diabetes type 2 om hun bloedsuikerspiegel op peil te houden. Het biedt een alternatief voor meerdere dagelijkse injecties met insuline met een spuit of pen. Een insulinepomp dient bevestigd te worden aan het lichaam van een patiënt. De pomp is ongeveer even groot als een smartphone en bestaat uit drie hoofdcomponenten¹²⁵:

- Een computergestuurde pomp op batterij en bedieningscomponenten, die de insuline in bepaalde hoeveelheden vanuit een reservoir of patroon naar het lichaam pompt.
- Een infusieset, die een dunne slang bevat die van het reservoir in de pomp naar de infusieplaats op het lichaam van het patiënt loopt.
- Een canule, een kleine buis die onder de huid wordt ingebracht. De canule wordt 24 tot 72 uur op zijn plaats gehouden met een zelfklevende pleister, waarna deze vervangen moet worden.

Delven of aankopen van grondstoffen en halffabricaten

Insulinepompen zijn complexe elektronische apparaten en vergen computerchips en andere elektronische componenten. De wereldwijde tekorten van deze componenten hebben ook fabrikanten van insulinepompen geraakt. Dit heeft er mede voor gezorgd dat fabrikanten van

¹²³ [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6308749/#:~:text=Because%20of%20the%20increasin,world's%20adult%20 population%20\(1\).](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6308749/#:~:text=Because%20of%20the%20increasin,world's%20adult%20 population%20(1).)

¹²⁴ <https://www.medicaldesignandoutsourcing.com/latest-pandemic-related-shortages-dialysis-machines-supplies/>

¹²⁵ <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/healthy-living/your-health/medical-information/insulin-pumps.html>

insulinepompen verder van te voren hun productie moeten begroten en orders voor zulke componenten bij leveranciers moeten plaatsen. Een marktpartij gaf bijvoorbeeld aan dat ze in normale tijden zes maanden van te voren orders voor halfgeleiders bij leveranciers moesten plaatsen, terwijl dit sinds de Covid-crisis is verhoogd naar 53 tot wel 85 weken van te voren.¹²⁶

Assembleren en kwaliteitscontrole eindproduct op productielocatie

De tekorten in elektronische componenten, zoals halfgeleiders, hebben de logistieke activiteiten van marktpartijen aanzienlijk beïnvloed. De verwachting is wel dat deze beperking in de toeleveringszekerheid van essentiële componenten in de nabije toekomst kleiner zal worden. Ter voorbereiding op toekomstige verstoringen in de levering van componenten voor de productielijnen van insulinepompen vermeldt een geconsulteerde marktpartij dat zowel voldoende productiecapaciteit als voldoende voorraden worden voorzien om veerkrachtiger te zijn bij mogelijke toekomstige beperkingen en pieken in vraag. Deze aanpak was voor de geconsulteerde marktpartij een nieuw concept en heeft zich erg geëvolueerd: voor de Covid-19 crisis werd de productie van zulke medische hulpmiddelen namelijk bepaald met een just-in-time benadering, waarbij de productie voor een bepaald model werd bepaald door de actuele vraag en geen surplus geproduceerd werd.

Op de markt brengen van het product door de vergunning houder

De vraag naar insulinepompen is in de afgelopen jaren aanzienlijk toegenomen en wordt gedreven door verschillende factoren, zoals de stijgende prevalentie van diabetes, hogere uitgaven voor persoonlijke gezondheidszorg en een stijgende vraag naar en ontwikkelingen in innovatieve medische apparaten.

Prominente fabrikanten van insulinepompen zijn onder andere Insulet Corporation (VS), Medtronic (Ierland), Hoffman-La Roche (Zwitserland), Animas Corporation (VS), Tandem Diabetes Care (VS).

Hoewel er tijdens de Covid-19 crisis geen significante tekorten zijn gemeld met betrekking tot de toeleverings- en leveringszekerheid van insulinepompen, zijn er verschillende factoren die voor de pandemie tot onregelmatigheden hebben geleid in de leveringszekerheid en de algemene beschikbaarheid van insulinepompen.

Zo heeft de fabrikant Medtronic sinds 2019 verschillende terugroepacties moeten aankondigen van zijn MiniMed 600-serie insulinepompen. In 2021 werd deze terugroepactie uitgebreid met meer dan 463.000 insulinepompen die door een defect onjuiste doseringen van insuline afgeven. Dit defect werd geïdentificeerd als een defect dat ernstige letsel of de dood kan veroorzaken bij patiënten.¹²⁷

Andere factoren voor risico's voor de leveringszekerheid van het medisch hulpmiddel en mogelijke tekorten zijn gebleken in 2017, waarbij een wereldwijd tekort is ontstaan voor glucosesensoren, een onderdeel dat wordt gebruikt in combinatie met insulinepompen van Medtronic. De glucosesensor meet continu de hoeveelheid glucose in het bloed en kan deze metingen communiceren met de insulinepomp, zodat deze exact weet hoeveel insuline het moet toedienen. Tekorten zijn ontstaan na een piek in vraag door verschillende factoren, waaronder een eerder dan verwachte goedkeuring van de insulinepomp in de VS. Eveneens zijn volgens Medtronic landen als Duitsland en Australië destijds begonnen met het vergoeden van de kosten die gelieerd zijn aan de aanschaf en het gebruik van deze sensoren, wat de vraag verder heeft doen toenemen. Wegens de tekorten

¹²⁶ Ricky Zipp (2022) Medtronic talks diabetes group's FDA warning letter, new products, supply chain constraints. MedTechDive: Available at : <https://www.medtechdive.com/news/medtronic-diabetes-fda-warning-letter-new-products-pandemic/619077/>

¹²⁷ <https://www.drugs.com/news/medtronic-expands-recall-include-more-than-463-000-insulin-pumps-100822.html>

moesten patiënten terug naar vingerpriktesten om de hoeveelheid glucose in het lichaam te bepalen.¹²⁸

Samengevat

Insulinepompen zijn complexe elektronische apparaten en vergen verschillende elektronische componenten zoals computerchips en printplaten. Een wereldwijde tekorten van deze componenten heeft er voor gezorgd dat producenten in sommige gevallen de eindassemblage van de medische apparaten moeten herinrichten voor de tijdige levering van het eindproduct aan afnemers. Ondanks deze tekorten zijn er geen significante tekorten gesignaleerd tijdens de Covid-crisis met betrekking tot de toeleverings- en leveringszekerheid van insulinepompen.

¹²⁸ <https://www.cbc.ca/news/canada/nova-scotia/medtronic-diabetes-continuous-glucose-monitoring-sensor-global-shortage-1.4262169>

4 Logistieke ketens farma en hulpmiddelen

4.1 Onderscheid normale tijden en tijden van crisis

In de bredere logistiek geldt dat in normale tijden andere zaken belangrijker zijn dan in tijden van crisis. In een normaal functionerend systeem wordt er in logistieke systemen gezocht naar een optimale verhouding tussen kosten en kwaliteit. Volgens opgave van de WHO zou 6% van de inkomsten van de farmaceutische industrie opgaan aan logistieke kosten.¹²⁹ Ook uit de interviews blijkt dat normalerwijs wordt ingezet op een systeem met Just-in-time principes. (Buffer)voorraden worden zo klein mogelijk gehouden en de tijd tussen fabrikant en afnemer (lead time) zo kort mogelijk. Het aanhouden van voorraad werkt kostprijsverhogend, dit legt immers beslag op werkkapitaal en met het opslaan van producten gaan kosten gepaard.

Wanneer er sprake is van productie buiten Nederland (en nog meer: buiten Europa) is een van de belangrijke kostendrijvers de keuze van transportmodaliteit. Hierbij geldt dat luchtvracht het duurst is maar wel het snelst, en vervoer per container over zee een stuk goedkoper is.

Tabel 4.1 Vergelijk modaliteiten voor reis China-Europa in normale tijden

| Modaliteit | Tijdsduur | Kosten |
|-------------------------------------|-----------|-----------------|
| Zeevervoer China-Europa (=basecase) | 35 dagen | 100 (=basecase) |
| Rail China-Europa | 14 dagen | 200-300 |
| Luchtvracht China-Europa | 4 dagen | 1000-1500 |

Om een Just-in-time systeem draaiend te houden is betrouwbare logistiek essentieel. De afgelopen jaren is er sprake geweest van zowel logistieke/supply chain disruptie als van bredere maatschappelijke disruptie (covid). Wanneer het gaat om logistieke verstoring zijn er verschillende voor de farma- en medische hulpmiddelen sector relevante voorbeelden:

- Het vastlopen van het containerschip Ever Given in maart 2021 betekende een bottleneck in het Suezkanaal waardoor containervervoer tussen China en Europa stil kwam te liggen;
- De Chinese zero-covid policy leidt sinds begin 2020 tot ernstige vertragingen in Chinese exporthavens. Hiermee loopt de leadtijd voor vervoer tussen China en Europa in sommige gevallen op tot bijna vier maanden in plaats van zes weken;
- Het sluiten van het Russische luchtruim en het weren van Russische luchtvrachtmaatschappijen uit de EU sinds februari 2022 zorgt voor verstoringen in de wereldwijde luchtvrachtmarkt;
- Het alternatieve product per spoor is vanwege de oorlog tussen Rusland en Oekraïne sinds februari 2022 ook ernstig verstoord geraakt c.q. geen alternatief wegens zelfsanctionering door verladers.

Om de aanhoudende supply chain problematiek in veel sectoren aan te pakken zijn diverse acties denkbaar.¹³⁰ Belangrijke geadviseerde stappen daarin zijn dat fabrikanten hun volledige productie- en toeleveringsketen en de risico's daarin goed in kaart hebben; het meer diversifiëren in toeleveranciers; en het aanhouden van grotere voorraden grondstoffen/hulpstoffen/onderdelen.

¹²⁹ <https://www.iata.org/en/publications/newsletters/iata-knowledge-hub/what-does-the-healthcare-industry-look-for-when-choosing-a-temperature-controlled-transportation-partner/>

¹³⁰ Zie voor een long read over hoe supply chains robuuster te maken onder andere <https://hbr.org/2020/09/global-supply-chains-in-a-post-pandemic-world>.

Deze stappen zijn evenzeer van toepassing op de productie van medische producten, al verschilt de mate waarin deze toegepast worden en kunnen worden per product.

4.2 Opgehaalde inzichten farmalogistiek in tijden van corona en handelingsperspectieven

Rol luchtvracht en luchtvrachthubs

Gelet op de relatief grote rol van luchtvracht in wereldwijde farmaketens werd de sector relatief hard geraakt door het stilleggen van een groot deel van de wereldwijde passagiersvluchten. Voor Nederland werkte dit relatief sterk door. De belangrijkste luchtvaartmaatschappij op Schiphol, KLM, heeft haar luchtvrachtoperatie vooral gericht op een product waarbij vracht meegenomen wordt in het ruim van passagiersvliegtuigen en er grotendeels afscheid genomen is van 'full freighters'. Daarnaast is er op Schiphol een groot aantal wisselende partijen die luchtvrachtcharters aanbieden. Deze maatschappijen zijn echter "footloose" en bieden hun diensten aan daar waar op dat moment de hoogste prijzen per kilo luchtvracht betaald worden.

Op basis van de interviews binnen de sector constateren wij dat er door grote farmaceutische concerns gekeken wordt naar systemen met buffervoorraden van (eind)producten op grote mondiale luchtvrachthubs waarbij vanuit deze landen dan binnen afzienbare tijd alle landen beleverd kunnen worden. Concreet genoemd hiervoor worden bijvoorbeeld Singapore en Dubai (vanwege hun 'centrale' ligging op wereldschaal). Beide zijn grote luchtvrachthubs met voldoende faciliteiten die voldoen aan de internationale standaarden voor het vervoer van farma-producten door de lucht (IATA Temperature Control Regulations (TCR) and Perishable Cargo Regulations (PCR)).

Een bijzonder fenomeen vormden de vluchten met PBM's tussen China en Europa op het hoogtepunt van de covid-pandemie. Mondkapjes zouden gelet op volume en waarde intensiteit in een normale situatie altijd per zeevracht vervoerd worden. In het voorjaar van 2020 werden deze – mogelijk ook in het kader van de 'mondkapjesdiplomatie' per vliegtuig naar Europa getransporteerd.



5 Generieke risico's en kwetsbaarheden en mogelijke maatregelen

5.1 Inleiding

In dit onderzoek hebben we een poging gedaan de risico's en kwetsbaarheden in de productie- en toeleveringsketens van medische producten in kaart te brengen. Dit is gedaan aan de hand van een 17-tal case studies van individuele producten of, in sommige gevallen, productgroepen. De bevindingen zijn gebaseerd op openbaar beschikbare informatie, aangevuld met bevindingen uit interviews met vertegenwoordigers van producenten en overheidsinstellingen.

De openbaar beschikbare informatie is relatief beperkt als het gaat om specifieke inzichten in de productie- en toeleveringsketens. Hoewel sommige marktpartijen die actief zijn in de eindproductie van bepaalde medische producten gedetailleerde informatie vrijgeven over de productielocatie en proces, vereiste grondstoffen en leveranciers van deze grondstoffen, en eventuele fabricage-overeenkomsten met derde partijen, publiceert de meerderheid van de producenten deze informatie niet. Daar komt bij dat er voor het merendeel van de onderzochte producten meerdere fabrikanten van het eindproduct actief zijn op de Nederlandse markt. Elk van deze fabrikanten heeft weer zijn eigen specifieke productie- en toeleveringsketen, die een ander patroon kan hebben dan dat van een concurrent.

Als gevolg van deze beperkingen is er een wisselend beeld van de productie- en toeleveringsketen van de producten. Voor sommige producten is een vrij compleet beeld ontstaan, voor andere producten is alleen een meer schetsmatig beeld ontstaan van de keten. Het is dan ook niet mogelijk om algemeen geldende conclusies te trekken. In de vorige hoofdstukken zijn deze wel per groep van producten geïnventariseerd. Deze bevindingen worden hier niet herhaald.

Op algemeen niveau, over alle producten heen, zijn er wel enkele overeenkomsten te zien in de bevindingen met betrekking tot risico's en onzekerheden en de mogelijke maatregelen om deze te adresseren, die voor meerdere producten gelden. Deze moeten echter meer als 'rode draden' worden gezien dan als algemeen geldende conclusies. In de volgende paragraaf beschrijven we deze algemene risico's en kwetsbaarheden, en mogelijke maatregelen.

5.2 Risico's in productie- en toeleveringsketens, mogelijke maatregelen

Algemeen

Wereldwijd zijn de afgelopen decennia diverse tendensen opgetreden die grote invloed hebben gehad op de productie- en toeleveringsketens, zoals:

- Het just-in-time principe: leidend tot lage voorraden bij de producenten, van zowel eindproducten als grondstoffen, hulpstoffen en onderdelen
- Globalisering van productie: door het wegvallen van handelsbelemmeringen werd productie in toenemende mate verschoven naar die landen waar dit tegen de laagste kosten kon plaatsvinden
- Specialisatie: in toenemende mate zijn landen zich gaan richten op die productie waarin ze een comparatief voordeel hadden ten opzichte van andere landen.

Deze tendensen zijn ook opgetreden in de productie van medische producten, zoals geneesmiddelen, medische gebruiksartikelen en medische apparatuur. Productielocaties zijn verschoven, de productie van grondstoffen en hulpstoffen vindt in toenemende mate in een groeiend aantal gespecialiseerde bedrijven plaats, en steeds meer grondstoffen / onderdelen dienen over grotere afstanden (en vanuit meerdere toeleveranciers) te worden betrokken. Het productieproces is hierdoor intrinsiek al meer kwetsbaar geworden voor verstoringen omdat het ontbreken van een onderdeel (van een van de leveranciers) de productie kan beperken.

De langere aanvoerlijnen en lage voorraden maken dat verstoringen in productie of transport direct worden gevoeld. Dit betekent dat risico's en kwetsbaarheden die in de productie- en toeleveringsketens van veel (consumenten)producten worden onderkend, ook voor medische producten gelden.

Productie en beschikbaarheid van grondstoffen

Voor sommige van de onderzochte medische producten speelt dat er gebruik wordt gemaakt van een natuurlijke grondstof. Indien dat het geval is kunnen er twee soorten risico's zijn:

- De grondstof is beperkt beschikbaar en de fabrikant moet concurreren met producenten van andersoortige producten. Tijdelijke of structurele tekorten kunnen dan invloed hebben op de prijs en/of levering.
Producenten van medische producten zijn meestal te kleine spelers op de markt om invloed te kunnen uitoefenen op de beschikbaarheid van deze grondstoffen. Zij zijn afhankelijk van het marktaanbod en de bijbehorende marktprijs van de grondstof. Een hoge prijs zal stimuleren om naar alternatieven te zoeken.
- De kwaliteit van de grondstof kan, indien het een natuurproduct betreft, variëren. Indien de kwaliteit niet voldoende wordt beheerst, of niet voldoende kan worden beheerst en de afwijking van de gewenste kwaliteit te groot is kan de betreffende levering niet worden gebruikt en dienen alternatieven te worden gezocht.
Fabrikanten kunnen dit risico in beperkte mate mitigeren door de productie volledig in eigen beheer te brengen, of indien dit vanwege de omvang van de vereiste investering niet mogelijk is, kwaliteitsinspecties aan te scherpen. In beide gevallen zal er echter een zekere mate van risico aanwezig blijven.

Productie van werkzame stoffen, hulpstoffen en onderdelen

Een vergelijkbare kwetsbaarheid speelt rond de beschikbaarheid van cruciale bestanddelen zoals de werkzame stoffen (medicijnen) en computerchips (medische apparatuur).

Voor wat betreft de werkzame stoffen (API's) kan worden geconcludeerd dat fabrikanten van geneesmiddelen op de markt van API's geen concurrentie hebben van bedrijven uit andere sectoren. Voor sommige producten geldt wel dat de grondstof waaruit de API wordt geproduceerd een bottleneck kan vormen (bijvoorbeeld bij sartanen). In andere gevallen is de productie van API's binnen het eigen bedrijf geïntegreerd of ontwikkeld. En fabrikanten leveren in veel gevallen ook API's aan concurrerende producenten.

Daarnaast speelt hier een afhankelijkheid van een beperkt aantal producenten van de API's, geconcentreerd in enkele geografische gebieden. We zijn bij de onderzochte geneesmiddelen geen situaties tegengekomen waarin er acute of recent problemen zijn gesignaleerd met de beschikbaarheid van API's. Wel is in sommige gevallen de concentratie van productie van API's in een beperkt aantal locaties c.q. de afhankelijkheid van één leverancier een potentieel risico.

Voor producenten van medische apparatuur is de situatie rond onderdelen als microchips en batterijen anders. Zij concurreren op deze markt wel met producenten in andere sectoren en

kunnen om die reden in toenemende mate te maken hebben met beperkt aanbod c.q. hoge prijzen. Hierbij is de mate van verticale integratie in de verwerking van halffabricaten voor medische hulpmiddelen en het produceren van essentiële elektronische componenten (waaronder computerchips, batterijen, printplaten) voor medische apparatuur naar voren gekomen als kritische aspecten in de toeleveringsketens. Verticale integratie van de productieketen door zelf de productie van deze onderdelen te ontwikkelen is enkel voor de grootste marktpartijen een optie.

Productie van het eindproduct

De productie van de onderzochte eindproducten vindt in bijna alle gevallen volledig buiten Nederland plaats. Wel is er in veel gevallen sprake van productie in Europese landen (EU, Zwitserland, Verenigd Koninkrijk), al zijn er ook enkele uitzonderingen. Bijvoorbeeld in het geval van medische handschoenen vindt de productie in belangrijke mate buiten Europa plaats.

In sommige gevallen vindt er nadat het product gereed is nog een vervolgslag plaats: het labelen en verpakken van de eindproducten. Dit vindt niet altijd plaats op de locatie van de productie van het eindproduct, maar op een centrale distributielocatie van de fabrikant. Deze scheiding tussen productie en verpakking maakt het mogelijk om snel in te spelen op wisselende marktomstandigheden doordat het labelen en verpakken kan worden afgestemd op de eisen van de uiteindelijke gebruiksmarkt.

De producent van het (nog niet gelabelde en/of verpakte) eindproduct ondervindt de gevolgen van verstoringen in het upstream productieproces. De risico's betreffen echter niet alleen de levering van grondstoffen, hulpstoffen en onderdelen, maar kunnen ook anderszins het productieproces treffen. Het gaat dan niet alleen om verstoringen of ongerechtigheden tijdens de productiestappen zoals het mengen, distilleren, filtreren, etc., die door de fabrikant door middel van kwaliteitscontrolesystemen kan worden opgevangen. Ook andere risico's spelen daarbij een rol, zoals onder meer blijkt uit een studie van de Amerikaanse overheid¹³¹: verstoring de transportsituatie en bereikbaarheid van de productielocatie; verstoring van de energievoorziening; en (abrupte) beperkingen van de beschikbaarheid van personeel.

Bedrijven kunnen de robuustheid van de productie versterken door, aanvullend op kwaliteitsmaatregelen, zich voor te bereiden op verstoringen van allerlei aard en hiervoor noodplannen te ontwikkelen. Indien de verstoring zich dan voordoet zijn in ieder geval de maatregelen al bedacht en kunnen deze zo snel mogelijk in gang worden gezet, zodat de impact van de verstoring wordt geminimaliseerd. Sommige van de geïnterviewde partijen gaven aan dat hun bedrijf dergelijke noodplannen voor uiteenlopende situaties klaar had liggen.

Logistiek

Het gegeven dat productie van medische producten veelal buiten Nederland plaatsvindt heeft tot gevolg dat er over langere afstand vervoer nodig is naar de gebruiker in Nederland. Afhankelijk van de te overbruggen route en afstand kan het dan gaan om wegvervoer, al dan niet in combinatie met maritiem vervoer en/of spoorvervoer. Vanwege de hoge kosten is luchtvracht vaak niet de optie die in reguliere situatie wordt gebruikt, al zijn de verhoudingen recentelijk, door het tekort aan containercapaciteit en de navenant hoge prijzen voor verover per container, wel enigszins verschoven.

Recente voorbeelden van verstoringen in maritieme en spoorcorridors hebben laten zien dat zich ook op dit punt in de keten sprake is van een risico c.q. kwetsbaarheid. Bij versperring van een

¹³¹ Department of Homeland Security (DHS), 2018, Threats to Pharmaceutical Supply Chains The Public-Private Analytic Exchange Program: Research Findings; https://www.dhs.gov/sites/default/files/publications/2018_AEP_Threats_to_Pharmaceutical_Supply_Chains.pdf

traditionele route (Suez kanaal, vervoer van/via Oekraïne) dienen leveranciers uit te wijken naar alternatieven, welke in geval van lange afstandsvervoer beperkt zijn tot andere routes of modaliteiten. Eén van de mogelijke alternatieven, met name als het gaat om vitale producten, betreft dan luchtvracht. Gezien de recente ontwikkelingen is luchtvracht meer in beeld gekomen als alternatief, waardoor ook de beperkingen in termen van vlootcapaciteit aan het licht zijn gekomen. Op termijn kan een beperkte vlootcapaciteit (en wellicht ook landingscapaciteit in Nederland) mogelijk een risico vormen voor de toeleveringsketen van het medische eindproducten aan de Nederlandse afnemer. In hoeverre dit het geval zou kunnen zijn dient echter nader te worden onderzocht.

Over Ecorys

Ecorys is een toonaangevend internationaal onderzoeks- en adviesbureau dat zich richt op de belangrijkste maatschappelijke uitdagingen. Door middel van uitmuntend, op onderzoek gebaseerd advies, helpen wij publieke en private klanten bij het maken en uitvoeren van gefundeerde beslissingen die leiden tot een betere samenleving. Wij helpen opdrachtgevers met grondige analyses, inspirerende ideeën en praktische oplossingen voor complexe markt-, beleids- en managementvraagstukken.

Onze bedrijfsgeschiedenis begon in 1929, toen een aantal Nederlandse zakenlieden van wat nu beter bekend is als de Erasmus Universiteit, het Nederlands Economisch Instituut (NEI) oprichtten. Het doel van dit gerenommeerde instituut was om een brug te slaan tussen het bedrijfsleven en de wereld van economisch onderzoek. Het NEI is in 2000 uitgegroeid tot Ecorys.

Door de jaren heen heeft Ecorys zich verspreid over de wereld met kantoren in Europa, Afrika, het Midden-Oosten en Azië. Wij werven personeel met verschillende culturele achtergronden en expertises, omdat wij ervan overtuigd zijn dat mensen met uiteenlopende eigenschappen een meerwaarde kunnen bieden voor ons bedrijf en onze klanten.

Ecorys excelleert in zeven werkgebieden:

- Economic growth;
- Social policy;
- Natural resources;
- Regions & Cities;
- Transport & Infrastructure;
- Public sector reform;
- Security & Justice.

Ecorys biedt een duidelijk aanbod aan producten en diensten:

- voorbereiding en formulering van beleid;
- programmamanagement;
- communicatie;
- capaciteitsopbouw (overheden);
- monitoring en evaluatie.

Wij hechten waarde aan onze onafhankelijkheid, onze integriteit en onze partners. Ecorys geeft om het milieu en heeft een actief maatschappelijk verantwoord ondernemingsbeleid, gericht op meerwaarde voor de samenleving en de markt. Ecorys is in het bezit van een ISO14001-certificaat dat wordt ondersteund door al onze medewerkers.



Postbus 4175
3006 AD Rotterdam
Nederland

Watermanweg 44
3067 GG Rotterdam
Nederland

T 010 453 88 00
F 010 453 07 68
E netherlands@ecorys.com
K.v.K. nr. 24316726

W www.ecorys.nl

Sound analysis, inspiring ideas