



UHASSELT

KNOWLEDGE IN ACTION

Faculteit Bedrijfseconomische Wetenschappen

master in de handelswetenschappen

Masterthesis

De supply chain van vaccins: opportuniteiten en uitdagingen voor de toekomst

Sara Leemans

Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de handelswetenschappen, afstudeerrichting supply chain management

PROMOTOR :

dr. Lotte VERDONCK



UHASSELT

KNOWLEDGE IN ACTION

www.uhasselt.be
Universiteit Hasselt
Campus Hasselt:
Martelarenlaan 42 | 3500 Hasselt
Campus Diepenbeek:
Agoralaan Gebouw D | 3590 Diepenbeek

2020
2021



Faculteit Bedrijfseconomische Wetenschappen

master in de handelswetenschappen

Masterthesis

De supply chain van vaccins: opportuniteiten en uitdagingen voor de toekomst

Sara Leemans

Scriptie ingediend tot het behalen van de graad van master in de handelswetenschappen, afstudeerrichting supply chain management

PROMOTOR :

dr. Lotte VERDONCK

COVID-19

Deze masterproef werd geschreven tijdens de COVID-19 crisis in 2020-2021. Deze wereldwijde gezondheids crisis heeft mogelijk een impact gehad op het schrijf- en verwerkingsproces, de onderzoekshandelingen en de onderzoeksresultaten die aan de basis liggen van dit werkstuk.

Woord vooraf

Na het behalen van mijn bachelordiploma op professioneel niveau, heb ik ervoor gekozen om het schakeljaar handelswetenschappen aan te gaan aan de Universiteit Hasselt. Tijdens dit schakeljaar werd mijn interesse in logistiek en supply chain management geprikkeld door de vakken in het logistieke vakgebied en de professoren die deze vakken enthousiast doceerden. Op basis van deze interesse heb ik ervoor gekozen om de masteropleiding met afstudeerrichting Supply Chain Management aan te vatten. Doorheen de masteropleiding heb ik veel kennis mogen vergaren binnen het vakgebied Supply Chain Management, kennis die goed van pas kwam bij het schrijven van deze masterproef. Zoals vele van mijn voorgangers kan ik deze masterproef omschrijven als 'het sluitstuk van mijn opleiding', want na een bacheloropleiding, schakeljaar en masteropleiding is dit het laatste werkstuk waarna ik een punt mag zetten achter mijn studentenleven aan de UHasselt. Als onderwerp koos ik voor de supply chain voor vaccins, een onderwerp dat werd voorgesteld door dr. Verdonck en me meteen boeide. Deze masterproef werd geschreven gedurende de COVID-19 pandemie, waardoor het onderwerp meteen een actuele setting kreeg. Ik hoop dat deze thesis voor u, als lezer, net zo interessant is om te lezen als het voor mij was om te onderzoeken en schrijven. Ik heb enorm veel bijgeleerd over het onderwerp gedurende het hele onderzoeksproces en blik met voldoening terug op het eindresultaat.

Dit resultaat was niet mogelijk geweest zonder mijn promotor dr. Verdonck, naar haar gaat dan ook mijn grootste dank uit. Zij bracht dit interessante onderwerp aan en heeft me gedurende het gehele proces intensief begeleid, gaf steeds gerichte en opbouwende feedback en wist me telkens opnieuw te motiveren en in de juiste richting te leiden. Ook wil ik graag prof. dr. Vandaele, mevr. Spaas en mr. Weygaerts bedanken. Zij wisten zich te engageren om mee te werken aan het empirische onderzoek van deze masterproef, hun inzichten zijn van grote waarde voor het afronden van deze thesis.

Verder wil ik ook mijn ouders bedanken om me de kans te geven deze studies te volbrengen en me bij te staan en ondersteunen tijdens mijn gehele studies en het schrijven van deze masterproef. Ten slotte wil ik ook mijn zus, vrienden en familie bedanken die me doorheen de afgelopen jaren talloze keren hebben bijgestaan en aangemoedigd en bij wie ik steeds mijn gedachten kon verzetten.

Ik wens u veel leesplezier toe!

Sara Leemans

Munsterbilzen, augustus 2021

Samenvatting

De aanhoudende COVID-19 pandemie toont andermaal aan hoe belangrijk immunisatie tegen infectieuze ziekten is. Gezien de relevantie van een efficiënte vaccin supply chain is het doel van deze masterproef inzicht bieden in deze supply chain van vaccins. Er wordt nagegaan hoe de supply chain eruit ziet en uit welke fasen en entiteiten deze bestaat. De supply chain van vaccins doorloopt van onderzoek en ontwikkeling van vaccins tot de uiteindelijke toediening ervan bij de eindontvanger tal van processen en fasen. De efficiënte doorstroom van vaccins is in iedere fase en ieder proces onderhevig aan specifieke knelpunten en problemen.

Rekening houdend met deze uitdagingen wil deze masterproef een antwoord formuleren op de volgende centrale onderzoeksvraag:

“Wat zijn de belangrijkste opportuniteiten en uitdagingen binnen de supply chain van vaccins?”

Om deze vraag te beantwoorden werd een literatuurstudie en een empirische studie uitgevoerd. In de literatuurstudie wordt onderzocht hoe de supply chain van vaccins eruit ziet en welke beslissingsproblemen zich stellen, specifiek in de distributieketen. De onderzochte literatuur focust hierbij hoofdzakelijk op de supply chain van vaccins in ontwikkelingslanden. In de empirische studie wordt nagegaan hoe de verschillende fasen van de supply chain van vaccins in realiteit uitzien en of deze in werkelijkheid overeenstemmen of verschillen van wat in de literatuur beschreven wordt. Drie respondenten met uiteenlopende ervaringen op vlak van de supply chain van vaccins werden bevraagd aan de hand van semigestructureerde vragenlijsten. Prof. dr. Vandaele werd gevraagd inzichten vanuit academisch standpunt te bieden, mr. Weygaerts vanuit het producentenperspectief en mevr. Spaas vanuit het perspectief van een logistieke dienstverlener. De literatuur en de empirie worden met elkaar vergeleken om de belangrijkste opportuniteiten en uitdagingen die zich stellen in de supply chain van vaccins te identificeren.

De supply chain van vaccins is gestructureerd in een productieketen subsysteem en een distributieketen subsysteem. Onder de productieketen vallen alle fasen van onderzoek, ontwikkeling en productie tot en met het moment waarop de vaccins verzonden worden bij de producent. Het stadium van onderzoek naar en de ontwikkeling van een vaccin doorloopt verschillende fasen en kan tot wel tien jaar duren. Wanneer de effectiviteit en veiligheid van het vaccin aangetoond is en het goedgekeurd wordt door diverse gezondheidsautoriteiten kan worden overgegaan tot de productiefase. Het productieproces van een vaccin is vrij complex en kan een periode van zes maanden tot twee jaar in beslag nemen. In de empirische studie worden de logistieke handelingen besproken die plaatsvinden nadat het vaccin geproduceerd is totdat het in de nationale voorraad van een land wordt afgeleverd. De vaccins komen volledig verpakt uit het productieproces en worden vervolgens gekoeld of bevroren, afhankelijk van het type vaccin, gestockeerd bij de producent. Daar worden de vaccins vervolgens klaargemaakt per klantenorder en verzonden. Onder de distributieketen vallen alle stappen die doorlopen worden vanaf de ontvangst van vaccins in de nationale voorraad van een land tot het punt van toediening. De nationale distributieketen van een land kan uit verschillende lagen bestaan, zoals het nationale niveau, de regionale niveaus en de lokale niveaus.

Na het schetsen van de structuur van de productie- en distributieketens worden enkele beslissingsproblemen onderzocht die zich stellen bij het uitdenken en opzetten van de vaccin distributieketen, met focus op ontwikkelingslanden. Drie grote pijlers komen hier aan bod, locatie van vaccinvoorraden, allocatie van vaccins over de populatie en de distributie van vaccins. Het opzetten van een vaccin supply chain brengt veel logistieke vragen met zich mee. Vaccins zijn erg temperatuurgevoelig en wanneer ze aan temperaturen buiten hun aanbevolen bereik blootgesteld worden, neemt hun potentie af. Om de kwaliteit te behouden moeten ze van productie tot het moment van gebruik gekoeld worden. Hierdoor ontstaat de nood aan een *cold chain* of koudeketen. Het gebrek aan de juiste opslag- en transportcapaciteit om de gewenste temperatuur aan te houden, is een van de factoren die in veel landen een beperking vormen om volledige immunisatie te bereiken. Vele ontwikkelingslanden beschikken niet over voldoende koudeketencapaciteit. Bovendien zorgen onbetrouwbare elektriciteitssystemen en de slechte staat van wegennetwerken vaak voor storingen in de koudeketen.

Nadat de problemen die zich stellen in de supply chain van vaccins geïdentificeerd zijn, worden de literatuur en de empirie met elkaar vergeleken om de belangrijkste opportuniteiten en uitdagingen voor de toekomst te benoemen. Voor het capaciteitsprobleem in opslagfaciliteiten worden twee opportuniteiten aangeduid, namelijk het standaardiseren van vaccinverpakkingen en het bundelen van vaccins in combinatievaccins zoals dit vandaag al gebeurt voor o.a. het mazelen-bof-rubellavaccin. Voor de transportuitdagingen wordt het gebruik van drones voorgesteld als mogelijke oplossing. In de laatste fase van de keten, bij de toediening van de vaccins wordt de toepassing van alternatieve toedieningsmethoden aangehaald. Door over te schakelen naar alternatieve toedieningsmethoden zoals orale vaccins of microneaaldpleisters worden vaardigheden die nodig zijn om een vaccin toe te dienen verminderd. Een andere belangrijke opportuniteit bevindt zich helemaal in het begin van de supply chain van vaccins, bij het onderzoek en de ontwikkeling. Meer specifiek dient aandacht besteed te worden aan het ontwikkelen van technieken die het onderzoeksproces kunnen inkorten en/of waarmee thermostabiele vaccins geproduceerd kunnen worden. Temperatuurafhankelijke vaccins zouden de nood aan koudeketens met alle bijkomende problematieken doen vervallen en zorgen voor een vereenvoudigde, meer duurzame supply chain. Een laatste uitdaging is het harmoniseren van de verschillende regularisaties en goedkeuringen van vaccins. De vaccinindustrie staat onder streng toezicht van diverse gezondheidsautoriteiten. Deze leggen strikte regelgevingen en controleprocessen op waaraan de producenten van vaccins moeten voldoen. Bijkomend kunnen de voorwaarden waaraan een vaccin moet voldoen per markt of per land verschillen. De uitdaging hier ligt in het stroomlijnen van de regelgeving, controleprocessen en goedkeuringen.

Ondanks de academische en praktische inzichten die deze masterproef biedt, zijn ook enkele beperkingen op te merken. Het empirisch onderzoek van deze masterproef is slechts gebaseerd op drie interviews wat eerder beperkt is om veralgemeenbare conclusies te trekken over de onderzochte problematieken uit de literatuurstudie. Daarnaast bleek het vinden van interessante respondenten een moeilijke opgave. De COVID-19 pandemie maakte dat personen met kennis over de vaccin supply chain het erg druk hadden waardoor er vaak geen of beperkte tijd was om interviews af te nemen. Daarnaast laten farmabedrijven niet graag in hun kaarten kijken en mochten deze

respondenten niet geheel vrijuit spreken. Verder gaven de respondenten voornamelijk inzichten in de supply chain van vaccins vanuit westerse invalshoek. Het literatuuronderzoek was grotendeels gebaseerd op academische artikels die focussen op de supply chain van vaccins in ontwikkelingslanden. Het verschil tussen deze twee perspectieven maakte dat niet alle onderzochte problemen uit de literatuur volledig afgetoetst konden worden in het empirisch onderzoek.

Inhoudsopgave

COVID-19.....	I
Woord vooraf.....	III
Samenvatting	V
Overzicht figuren.....	XI
1. Inleiding	1
1.1. Probleemstelling	1
1.1.1. Hoe ziet de supply chain van een vaccin eruit?	1
1.1.2. Waarom is de efficiëntie van de supply chain belangrijk?	3
1.1.3. Enkele opportuniteiten en uitdagingen voor de vaccin supply chain	3
1.2. Onderzoeksvragen	5
1.2.1. Centrale onderzoeksvraag.....	5
1.2.2. Deelvragen	5
1.3. Methodologie.....	5
2. Literatuurstudie	7
2.1. De supply chain van vaccins.....	7
2.1.1. Onderzoek en ontwikkeling	7
2.1.2. Productie	9
2.1.3. Distributie.....	10
2.2. Beslissingsproblemen verbonden aan de vaccin supply chain.....	11
2.2.1. Locatie van vaccin voorraden.....	11
2.2.2. Allocatie van vaccins over de populatie	18
2.2.3. Distributie van vaccins.....	22
2.3. Opportuniteiten en uitdagingen voor de vaccin supply chain.....	27
2.3.1. Productie van vaccins	27

2.3.2.	Opslag van vaccins.....	28
2.3.3.	Transport van vaccins.....	29
2.3.4.	Toediening van vaccins.....	30
3.	Empirische studie.....	33
3.1.	Onderzoek en ontwikkeling.....	34
3.2.	Productie.....	34
3.3.	Distributie.....	35
3.4.	Beslissingsproblemen verbonden aan de vaccin supply chain.....	39
3.4.1.	Locatie van vaccinvoorraden.....	39
3.4.2.	Allocatie van vaccins over de populatie.....	40
3.4.3.	Distributie van vaccins.....	40
3.5.	Opportunities en uitdagingen.....	40
3.6.	Gelijkenissen en verschillen tussen literatuur en empirie.....	42
4.	Conclusie.....	45
	Beperkingen van het onderzoek.....	49
	Toekomstig onderzoek.....	49
5.	Bijlagen.....	51
5.1.	Vragenlijst prof. dr. Nico Vandaele.....	51
5.2.	Vragenlijst Olivia Spaas - Manager Operations LLP Pharma H. Essers.....	53
5.3.	Vragenlijst Eddy Weygaerts – Sr. Manager Logistic delivery LC operations Pfizer.....	54
6.	Referentielijst.....	55

Overzicht figuren

Figuur 1: Overzicht van de supply chain van een vaccin	1
Figuur 2: Onderzoek en ontwikkeling van een vaccin.	7
Figuur 3: Vaccin productieproces.....	9
Figuur 4: Kaart van Nigeria met centrale en regionale hubs.....	12
Figuur 5: Scenario's van optimale regionale hub-indelingen	13
Figuur 6: Zuid-Afrikaanse landen.....	15
Figuur 7: De geografische locatie van potentiële distributiecentra in Iran	16
Figuur 8: Toediening van vaccinaties op drie manieren	26

1. Inleiding

1.1. Probleemstelling

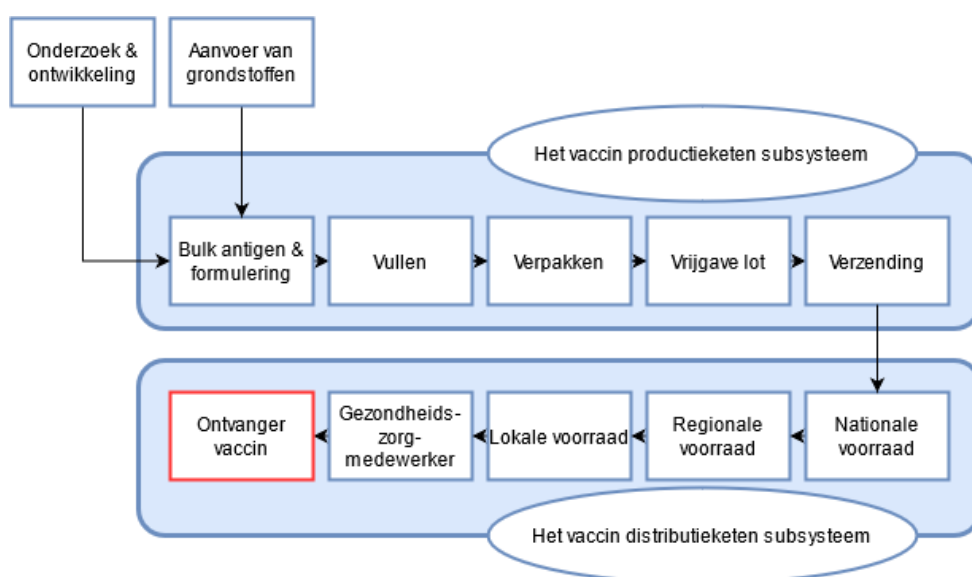
De aanhoudende COVID-19 pandemie toont andermaal aan hoe belangrijk immunisatie (zie 1.1.2) tegen infectieuze ziekten is. Wetenschappers zijn continu op zoek naar effectieve behandelingen voor personen besmet met COVID-19 én naar een vaccin dat ons in de toekomst kan vrijwaren van dit virus. Een vaccin tegen een nieuwe infectieziekte ontwikkelen duurt gemiddeld vijf tot tien jaar (RIVM, 2020). Dit komt mede doordat een ontwikkeld vaccin verschillende fasen en testen moet doorlopen om aan te tonen dat het veilig is voor gebruik én dat het echt werkzaam is. Omwille van de ernstige situatie is een dringende aanpak vereist en staat een enorme tijdsdruk op het onderzoek om dit vaccin sneller te ontwikkelen (De Tijd, 2020). Wereldwijd werden al meer dan 4.200.000 sterfgevallen gerapporteerd na besmetting met COVID-19 (WHO, geraadpleegd op 1 augustus 2021).

Omwille van de praktijkrelevantie zal deze masterproef de doorloop van een vaccin, van ontwikkeling tot toediening, onderzoeken op basis van wetenschappelijke literatuur en gesprekken met ervaringsdeskundigen om op die manier de mogelijke knelpunten en opportuniteiten in kaart te brengen.

1.1.1. Hoe ziet de supply chain van een vaccin eruit?

De Boeck et al. (2020) stellen de supply chain van vaccins voor aan de hand van Figuur 1: Overzicht van de supply chain van een vaccin (herwerkt van De Boeck et al., 2020). Deze figuur toont de volledige supply chain van onderzoek en ontwikkeling tot de toediening van het vaccin aan de uiteindelijke eindconsument.

De supply chain kan grofweg in twee grote delen gesplitst worden: het productiegedeelte en het distributiegedeelte.



Figuur 1: Overzicht van de supply chain van een vaccin (herwerkt van De Boeck et al., 2020).

De supply chain begint met het onderzoek naar en de ontwikkeling van een vaccin. Deze stage in de supply chain kan een lange periode in beslag nemen en doorloopt verschillende fases. Dit kan meer dan tien jaar duren. Wanneer de effectiviteit, veiligheid en onschadelijkheid van het vaccin aangetoond is én het product goedgekeurd wordt door diverse gezondheidsautoriteiten kan overgegaan worden tot de productie van het vaccin. Het productieproces van een vaccin is vrij complex en kan zes maanden tot twee jaar in beslag nemen. Voor de productie is een kwalitatieve en continue aanvoer nodig van de benodigde grondstoffen. Hierna kunnen de flacons met het vaccin gevuld en verpakt worden. Vervolgens wordt nog een kwaliteitscontrole uitgevoerd per batch voordat die batch vrijgegeven en verzonden kan worden. (Moalla et al., 2007).

De Boeck et al. (2020) leggen in hun werk voornamelijk de focus op de distributie van vaccins in ontwikkelingslanden. Het is vooral in die landen dat nog te weinig ingezet wordt op immunisatie van de bevolking. Volgens schattingen van World Health Organization (2020) zouden tien procent van alle kinderen wereldwijd geen toegang hebben tot de meest basis vaccins zoals de vaccins tegen polio, hepatitis en mazelen-bof-rubella. Miljoenen kinderen overlijden jaarlijks ten gevolge van infectieziekten. Het opzetten en beheren van efficiënte distributiekanaalen en immunisatieprogramma's kunnen die overlijdens voorkomen (De Boeck et al., 2020).

Het distributiegedeelte van de supply chain begint met de ontvangst van vaccins in de nationale voorraad van een land. Daarna passeert het vaccin nog verschillende stadia voor het uiteindelijk toegediend kan worden aan de eindgebruiker. De verschillende stadia zijn: het nationale niveau, het regionale niveau en het lokale niveau (dorpen, districten en wijken), om zo uiteindelijk verdeeld te worden door de lokale gezondheidsdiensten. Ieder niveau houdt zijn eigen voorraden aan. Deze voorraden worden van hogere niveaus (nationaal) verdeeld naar de lagere niveaus (lokaal).

Hoe deze voorraden verdeeld worden over de verschillende niveaus kan bepaald worden op twee manieren: *push- of pull*-gebaseerd (Chen et al., 2014). Wanneer de voorraadverdeling van de vaccins door de hogere niveaus bepaald wordt dan wordt dit een *push*-gebaseerde verdeling genoemd. De voorraden worden door hogere niveaus naar de lagere niveaus 'geduwd' (Yadav, P., 2015). Deze verdeling gebeurt vaak op vaste tijdsintervallen. Daarentegen vertrekt een *pull*-gebaseerd systeem vanuit de lokale vraag en voorraadstatus (Yadav, P., 2015). Hier wordt op basis van de vraag van het laagste/lokale niveau de benodigde voorraad door het distributienetwerk 'getrokken'. (De Boeck et al., 2020).

Vaccins zijn fragiel van aard, en moeten vaak bewaard en getransporteerd worden in gekoelde omstandigheden. Daaruit ontstaat de nood aan *cold chains*, oftewel koudeketsen. Er is speciale apparatuur nodig om te verzekeren dat de vaccins in de ideale temperatuur bewaard worden zodat ze hun werking niet verliezen. Denk hierbij aan gekoelde opslagplaatsen, maar ook gekoelde vrachtwagens voor het vervoer van de vaccins. Zo'n koudeketen tot stand brengen is een uitdaging, zeker in ontwikkelingslanden waar de apparatuur onbetrouwbaar is en men vaak te maken krijgt met stroomuitval en stroomstoringen door een inefficiënt elektriciteitsnetwerk (De Boeck et al., 2020).

1.1.2. Waarom is de efficiëntie van de supply chain belangrijk?

Vaccins zijn een middel om infectieziekten te beheersen, te elimineren en uit te roeien. Ze worden toegediend binnen een populatie om immunisatie op te bouwen. Op die manier wordt gestreefd naar het opbouwen van groepsimmunitet. Onderzoekers benoemen dit in de wetenschappelijke literatuur als *herd immunity* (John et al., 2000).

Herd immunity wordt omschreven als ziekeresistentie door een verminderd risico op besmetting bij een populatie, doordat een groot deel van die populatie immuun is. Dit wordt bereikt wanneer de overgrote meerderheid van de populatie gevaccineerd is, wat voorkomt dat het virus circuleert. De gevaccineerde personen beschermen vervolgens de niet-gevaccineerde personen (John et al., 2000).

Om groepsimmunitet op te bouwen is het zeer belangrijk dat de toegediende vaccins effectief werkzaam zijn. Typisch voor vaccins is dat ze slechts beperkt houdbaar en temperatuurgevoelig zijn. Dit wil zeggen dat een vaccin in de meest optimale temperatuur geproduceerd, getransporteerd en bewaard moet worden, opdat de toediening ervan succesvol kan zijn (Comes et al., 2018). Vaccins die blootgesteld zijn aan temperaturen buiten het aanbevolen bereik (zowel warmer als kouder) kunnen een verminderde werking hebben, en dus een verminderde bescherming bieden. (Lemmens et al., 2016).

Om vaccins in de meest optimale conditie tot bij de eindgebruiker te krijgen is het dus zeer belangrijk dat de verschillende fasen van de supply chain goed op elkaar zijn afgestemd om een vlotte doorloop te bekomen. De temperatuur moet zo constant mogelijk gehouden worden over de gehele lijn en het transport dient 'snel' te gebeuren zodat de lokale ziekenhuizen en verzorgingsposten een voldoende lange gebruiksduur hebben om de vaccins te verspreiden en toe te dienen (Lemmens et al., 2016).

1.1.3. Enkele opportuniteiten en uitdagingen voor de vaccin supply chain

Uit de vorige secties blijkt dat de supply chain van vaccins een complex systeem is. In deze sectie zullen enkele opportuniteiten en uitdagingen die hieruit voortvloeien kort aangehaald en besproken worden. In de literatuurstudie zullen de opportuniteiten en uitdagingen (2.3) van de supply chain van vaccins uitgebreider behandeld worden.

Moalla et al. (2007) verduidelijken waarom een vaccin een complex en delicaat product is en sterk verschilt van andere producten in de chemische en farmaceutische sector. Het actieve bestanddeel van een vaccin is een antigen. Een antigen heeft een complexe structuur dat moeilijk synthetisch te reproduceren is en dat specifiek is voor iedere soort virus of bacterie. Bij een infectie herkent het afweersysteem van de geïnfecteerde persoon het virus of de bacterie aan de hand van het soortspecifieke antigen. Vervolgens maakt het afweersysteem de antistof aan om het virus of de bacterie te bestrijden. Deze complexiteit brengt een lange ontwikkelingshorizon met zich mee. Het is daardoor niet ongebruikelijk dat de ontwikkeling van een vaccin meerdere jaren duurt. De uitdaging in deze fase is het inkorten van het ontwikkelingsproces.

De vaccinindustrie staat onder streng toezicht van gezondheidsautoriteiten zoals de WHO (World Health Organization), de FDA (Food and Drug Administration, gezondheidsorganisatie in U.S.A) en soortgelijke organisaties die per land sterk kunnen verschillen. Deze organisaties leggen strikte regelgevingen op waaraan de ontwikkelaars en producenten van vaccins moeten voldoen (Moalla et al., 2007). Bijgevolg kunnen de voorwaarden waaraan een vaccin moet voldoen per markt en per land verschillen. Zo werd bijvoorbeeld het vaccin tegen meningitis van Novartis wel goedgekeurd en toegediend in Europa maar niet in de Verenigde Staten (Health Affairs, 2014). Verschillende controle- en testprocessen dienen dus opgezet te worden binnen de ontwikkelings- en productiefase in de verschillende markten om te verifiëren dat de opgelegde restricties nageleefd worden (Lemmens et al., 2016). Een opportuniteit in deze fase kan zijn om een gedeeld platform te creëren tussen de gezondheidsautoriteiten. Zo kunnen zij gezamenlijke richtlijnen opstellen. Onderzoeks- en productiecentra zouden dan slechts één controle- en testproces moeten opstellen, waardoor kosten- en tijdsbesparingen gegenereerd kunnen worden.

Producenten van vaccins willen dat hun product zo wijd mogelijk wordt verspreid en dat er zoveel mogelijk mensen toegang toe hebben. Dat is vaak een pijnpunt in ontwikkelingslanden. De bevolkingsdichtheid kan daar sterk variëren tussen de verschillende regio's. Bepaalde regio's zijn dichtbevolkt waardoor het makkelijker is om een grote bevolkingsgroep te vaccineren. Andere regio's zijn afgelegen en moeilijk bereikbaar. Daardoor zijn er veel mensen die geen, of slechts heel beperkte toegang hebben tot vaccins (Lemmens et al., 2016). Naar de toekomst toe bestaat de uitdaging erin om een wijdverspreid distributienetwerk in combinatie met samenwerkingsverbanden met lokale gezondheidsdiensten, ziekenhuizen, verzorgingsposten, etc. op te zetten om de vaccins over de gehele bevolking te verspreiden. Kortom, het toegankelijk maken van vaccins voor iedereen, en dit des te meer in ontwikkelingslanden.

Verder heeft de vaccinindustrie ook te maken met grote onzekerheden zoals de dynamiek van ziekten en epidemieën. De vraag naar een vaccin hangt sterk af van hoe een ziekte zich verspreidt en hoe sterk het virus op een gegeven moment aanwezig is (Lemmens et al., 2016). Denk bijvoorbeeld aan de Ebola-uitbraak in West-Afrika in 2014 of de Cholera-uitbraak in Zimbabwe in 2008. In een korte tijdspanne ontstond een enorme vraag naar vaccins ter bescherming tegen die virussen. Een uitdaging in deze fase situeert zich voornamelijk op het vlak van productieplanning en capaciteitsindeling (De Tijd, 2015).

1.2. Onderzoeksvragen

1.2.1. Centrale onderzoeksvraag

De probleemstelling benadrukt de complexiteit, maar ook de relevantie van de supply chain van vaccins. In deze context zal de masterproef de doorloop van een vaccin, van ontwikkeling tot toediening, onderzoeken op basis van wetenschappelijke literatuur en gesprekken met ervaringsdeskundigen. De volledige supply chain van vaccins wordt in kaart gebracht, samen met de gerelateerde beslissingsproblemen, om zo knelpunten binnen het proces op een rij te zetten. Daarnaast ligt de focus op de uitdagingen en opportuniteiten die zich kunnen stellen in de toekomst. Om al deze aspecten te bundelen en te onderzoeken wordt het antwoord gezocht op de volgende centrale onderzoeksvraag:

“Wat zijn de belangrijkste opportuniteiten en uitdagingen binnen de supply chain van vaccins?”

1.2.2. Deelvragen

Onderstaande deelvragen zullen helpen om een correct en volledig antwoord te formuleren op deze centrale onderzoeksvraag.

1. Hoe ziet de supply chain van vaccins eruit en uit welke processen en entiteiten bestaat deze supply chain?
2. Welke beslissingsproblemen stellen zich in de supply chain van vaccins?
3. Welke opportuniteiten kunnen gedefinieerd worden voor de vaccin supply chain van de toekomst?
4. Welke uitdagingen kunnen gedefinieerd worden voor de vaccin supply chain van de toekomst?

1.3. Methodologie

Deze masterproef probeert een zo nauwkeurig mogelijk antwoord te bieden op bovenstaande vragen door een literatuurstudie uit te voeren aangevuld met een empirische studie.

De literatuurstudie vertrekt vanuit de bestaande wetenschappelijke literatuur. In hoofdstuk 2.1 zal de supply chain van vaccins besproken worden en wordt gedefinieerd uit welke processen en entiteiten deze bestaat. Vervolgens, in hoofdstuk 2.2 zullen de beslissingsproblemen aan bod komen die geassocieerd worden met de supply chain van vaccins. Daarna bespreekt hoofdstuk 2.3 de opportuniteiten en uitdagingen die de supply chain van vaccins in de toekomst kan benutten.

Bij het zoeken naar relevante literatuur wordt gebruikgemaakt van de databanken van UHasselt (zoals Google Scholar, Web of Science, etc.). Enkele algemene zoektermen zoals *'vaccine'*, *'vaccine supply chain'*, *'vaccine transportation'*, *'vaccine distribution'*, *'cold chain'*, *'immunization'*, *'healthcare supply chain'* of combinaties hiervan dienen als startpunt voor het eerste onderzoek naar relevante wetenschappelijke papers.

In de volgende fase zullen specifiekere zoektermen toelaten om dieper onderzoek te voeren en verbanden te leggen. Enkele zoektermen hiervoor zijn: '*cold chains in vaccine transportation*', '*management of a healthcare supply chain*', '*supply chain management of vaccine distribution*' en andere relevante combinaties van bovenstaande zoektermen.

Om te bepalen of een wetenschappelijk artikel zal opgenomen worden in de literatuurstudie van deze masterproef moet nagegaan worden of ze voldoet aan enkele vooropgezette kwaliteitscriteria:

1. De paper of het artikel komt uit vakgebonden en wetenschappelijke literatuur. Het gros van de opgenomen artikels zal uit peer-reviewed journal artikels bestaan.
2. Tijdens het schrijven van deze masterproef is het mogelijk dat er zich nieuwe ontwikkelingen voordoen binnen het gebied van de supply chain van vaccins, met het oog op de COVID-19 pandemie, daarom kunnen ook relevante en actuele artikels uit kranten en magazines opgenomen worden. Deze zullen echter slechts een minderheid uitmaken om de wetenschappelijkheid van de masterproef te behouden.
3. De paper of het artikel moet actueel zijn. Er wordt een tijdshorizon van 2000 tot heden genomen waarin de paper of het artikel gepubliceerd moet zijn. Papers of artikels van voor 2000 zullen niet worden opgenomen omdat ze in strijd zijn met de actuele relevantie van het onderzoek.

Voor de empirische studie van deze masterproef worden interview afgenomen met personen met praktijkervaring in de supply chain van vaccins. De interviews werden afgenomen met het oog op het aftoetsen van de inzichten uit de literatuurstudie met de realiteit. Het doel van de interviews is te achterhalen of de problemen, opportuniteiten en uitdagingen die besproken worden in de literatuurstudie zich ook stellen in de realiteit zoals deze zich nu voordoet. Hiervoor worden drie interviews afgenomen vanuit verschillende perspectieven in de supply chain van vaccins. Het academische perspectief, het producentenperspectief en het perspectief van een logistieke dienstverlener komen aan bod. Deze perspectieven worden bevraagd vanuit een westerse invalshoek, waar de literatuurstudie vooral de invalshoek vanuit ontwikkelingslanden onderzocht. De interviews worden afgenomen met behulp van semigestructureerde vragenlijsten waarin zowel open als gesloten vragen vervat zitten.

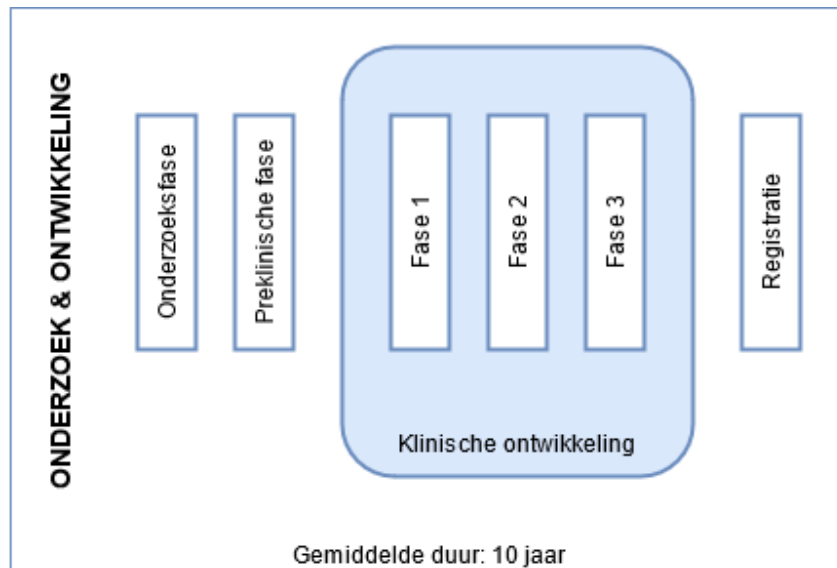
2. Literatuurstudie

2.1. De supply chain van vaccins

In dit hoofdstuk zal de supply chains van vaccins doorlopen worden van onderzoek en ontwikkeling tot aan de toediening bij de eindontvanger. Dit hoofdstuk volgt de opzet van Figuur 1 van De Boeck et al. (2020). Allereerst komt het onderzoek en de ontwikkeling van een vaccin aan bod, met alle stappen die dienen doorlopen te worden vooraleer een vaccin goedgekeurd kan worden en op de markt kan gebracht worden. Vervolgens komt het productieproces van vaccins aan bod en tenslotte de distributie van de vaccins.

2.1.1. Onderzoek en ontwikkeling

Zoals eerder al beschreven wordt de eerste activiteit in de supply chain gevormd door het onderzoek naar en de ontwikkeling van een vaccin. Dit stadium doorloopt verschillende fases en neemt gemiddeld tien jaar in beslag.



Figuur 2: Onderzoek en ontwikkeling van een vaccin. (Herwerkt van Moalla et al., 2007)

De eerste stap in het onderzoek naar en de ontwikkeling van een vaccin is de onderzoeksfase. Onderzoek wordt verricht om inzicht te krijgen in de ziekte, haar pathogenen en de immunomechanismen en -responsen in het menselijke lichaam ter bescherming tegen de ziekte (Vaccines Europe, 2020). Onderzoekers zoeken naar nieuwe stoffen die kunnen bijdragen aan het creëren van een vaccin tegen een bepaalde ziekte en de samenstelling van het vaccin. Als een kandidaat-vaccin naar voren komt uit het onderzoek dan wordt overgegaan op de preklinische fase (Moalla et al., 2007).

Voor vaccins op de markt kunnen gebracht worden moeten ze goedgekeurd worden door de gezondheidsautoriteiten. Om dergelijke goedkeuring te verkrijgen moeten de fabrikanten van vaccins klinisch onderzoek uitvoeren om de veiligheid en werkzaamheid van hun vaccin te bewijzen. Dit

productgerichte onderzoek legt zich toe op de menselijke immunrespons van het middel met behulp van dierlijke modellen (Salinsky et al., 2006). In andere woorden, tijdens de preklinische fase wordt in kleinschalige studies onderzocht of het vaccin veilig is. Dit wordt gedaan door het vaccin op menselijke cellen te testen, om daarna over te gaan op testen op dieren (De Tijd, 2020). Deze testfase kan 1 tot 2 jaar in beslag nemen (Vaccines Europe, 2020). Er wordt getest of het geselecteerde antigen de specifiek beoogde immunrespons veroorzaakt op de menselijke cellen en dieren om de onderzoekers een idee te geven van de reactie die ze bij de mens kunnen verwachten. Deze testen geven ook informatie over een veilige begin dosis en toedieningswijze die kan worden toegepast in de volgende onderzoeksfase (Pfizer België, 2021).

Vervolgens kan overgegaan worden naar fase 1 van de klinische ontwikkeling. In deze fase wordt het vaccin getest bij kleine groepen testpersonen van 20 tot 80 personen (Orenstein et al., 2005). De testfase kan 12 tot 18 maanden duren (Vaccines Europe, 2020). Deze testproeven zijn bedoeld om voorlopige gegevens te verzamelen over de veiligheid van het vaccin en het vermogen ervan om een immunrespons op te wekken (Salinsky et al., 2006). Het vaccin wordt in verschillende dosissen getest om te onderzoeken welke minimale dosis effectief is, en welke de maximale dosis met aanvaardbare bijwerkingen is (De Tijd, 2020).

Hierna kan de ontwikkeling overgaan naar fase 2. In fase 2 wordt gewerkt met grotere groepen testpersonen (een paar honderd personen). Deze fase focust zich op twee categorieën: ten eerste veiligheid en immunrespons en ten tweede de immunrespons in verhouding tot de dosering, doseringsintervallen en bij risicogroepen (Salinsky et al., 2006). Er wordt dus onderzoek gedaan aan de hand van de testgroepen naar de veiligheid en de werkzaamheid van het vaccin en de beste manier om het vaccin toe te dienen (De Tijd, 2020). Fase 2 kent een doorlooptijd van minstens twee jaar (Vaccines Europe, 2020).

Uiteindelijk kan fase 3 van de klinische ontwikkeling ingezet worden. Fase 3 bestaat uit grote, gerandomiseerde, dubbelblinde en placebo-gecontroleerde studies met behulp van tienduizenden testpersonen. Deze studies moeten de veiligheids- en immunresponsdata uit de vorige fases in een veel grotere en meer diverse groep testpersonen valideren (Salinsky et al., 2006). Deze fase kan drie tot vijf jaar in beslag nemen (Vaccines Europe, 2020). De efficiëntie en de veiligheid van het vaccin wordt getest ten opzichte van een controlegroep van testpersonen die een placebo ontvangen. Fase 3 studies dienen om aan te tonen dat de ontvangers van het vaccin wel degelijk een significant lager risico lopen om de ziekte te krijgen dan de placebogroep. Er is een langdurige observatie en opvolging van de testpersonen nodig om te bepalen of de immunrespons die door het vaccin wordt geactiveerd daadwerkelijk bescherming biedt tegen de beoogde ziekte (Salinsky et al., 2006).

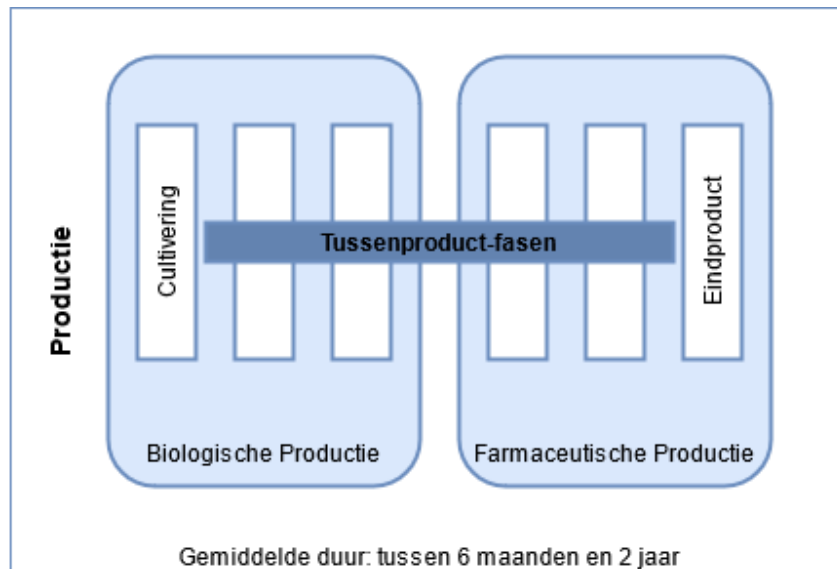
Ten slotte moet het vaccin voorgelegd worden aan de gezondheidsautoriteiten voor goedkeuring en registratie. De fase van registratie kan op zijn beurt een tot twee jaar duren (Vaccines Europe, 2020). Eens het vaccin goedgekeurd is, kan de productie en/of de distributie opgestart worden in de landen waarin een goedkeuring verkregen is (Moalla et al., 2007).

Nadat het vaccin op de markt komt, vragen de gezondheidsautoriteiten nog om studies te doen om de werking en bijwerkingen op grote schaal op te volgen. In de literatuur wordt dit vaak benoemd

als fase 4 (Salinsky et al., 2006). Deze fase loopt gedurende de hele levensduur van het vaccin, zolang het op de markt is (Vaccines Europe, 2020).

2.1.2. Productie

Van zodra de gezondheidsautoriteiten het vaccin goedkeuren kan de productie opgestart worden. Dit productieproces is zeer complex, gespecialiseerd en duurt gemiddeld zes maanden tot twee jaar (Moalla et al., 2007).



Figuur 3: Vaccin productieproces (Herwerkt van Moalla et al., 2007)

Het productieproces dat een vaste batchgrootte produceert, doorloopt verschillende fases. Iedere fase omvat drie taken: de productie, kwaliteitscontrole en de vrijgave van de batch. Volgens bovenstaande figuur kan de productie in twee stappen opgedeeld worden: de biologische productie en de farmaceutische productie. Onder de biologische productie van het vaccin vallen alle stappen die nodig zijn om de uiteindelijke toestand van de werkzame stof van het vaccin te bekomen. De farmaceutische productie bestaat uit het mengen van de actieve stoffen, hun verdeling in de juiste vormen (denk hierbij aan een spuitje of blisterverpakkingen met pillen) en de verpakking ervan (Moalla et al., 2007).

Cultivering is de eerste stap binnen de biologische productie. Dit proces omvat het kweken en oogsten van micro-organismen. Dit kan het ziekteverwekkende organisme zijn of een genetisch gemanipuleerd organisme dat ontwikkeld is om antige-eigenschappen van het ziekteverwekkende virus te produceren (Salinsky et al., 2006). De volgende stappen in het productieproces, op bovenstaande figuur de tussenproduct-fasen genoemd, worden hier verder niet besproken. Deze zijn niet relevant voor de mate waarin het productieproces moet begrepen worden om de inzichten in deze thesis te kunnen interpreteren.

Organismen die zich opmerkelijk snel kunnen verspreiden binnen het menselijke lichaam zijn moeilijk te reproduceren (kweken) in industriële omstandigheden. De groei van deze organismen kan gevoelig

zijn voor temperatuurschommelingen en andere groeiveranderlijken zoals licht en vochtigheid. Virussen kunnen alleen in levende cellen gekweekt worden, kleine veranderingen in de omgevingsomstandigheden kunnen het productieproces enorm beïnvloeden waardoor minder materiaal beschikbaar is om het vaccin te maken. (Salinsky et al., 2006).

Na het cultiveringsproces worden de organismen inactief gemaakt voordat ze gebruikt worden in het vaccinproduct. Dit component met de inactieve organismedeeltjes wordt vervolgens in het farmaceutische productieproces gemengd met andere materialen om het bulk antigeen te produceren (Salinsky et al., 2006).

Net omdat kleine afwijkingen in het proces een grote invloed kunnen hebben op de effectiviteit en kwaliteit van het vaccinproduct zijn strikte kwaliteitscontroles noodzakelijk. De kwaliteitscontroles zijn nodig om te verifiëren dat het vaccinproduct het gewenste antigeen bevat in de juiste dosering. Elke batch moet hierop getest worden (Salinsky et al., 2006).

Nadat de kwaliteitscontroles doorlopen zijn kan het vaccinproduct verpakt worden. Het eindproduct wordt verpakt in de gepaste verpakkingen voor transport en levering. In dit stadium worden nog extra kwaliteitscontroles uitgevoerd om te testen of het verpakkingsproces de veiligheid en de efficiëntie van het vaccin niet aangetast heeft. Wanneer alle kwaliteitscontroles in orde zijn, kan de batch vrijgegeven en verzonden worden. (Salinsky et al., 2006).

2.1.3. Distributie

De verdeling van de vaccins vanaf de producent naar de eindgebruiker wordt de distributieketen van vaccins genoemd. Zoals al eerder beschreven volgt deze keten de volgende stappen: nationale voorraad, regionale voorraad, lokale voorraad (zie figuur 1). Een van de voornaamste redenen van deze doorstroming van vaccins naar lokale voorraden en vaccinatielocaties is om zo dicht mogelijk bij de bevolking te komen en een zo groot mogelijk percentage van de bevolking te bereiken (De Boeck et al., 2020).

Het is belangrijk om te bepalen hoe de distributieketen van de producent naar de eindgebruiker georganiseerd zal worden. Het transporteren en verdelen van vaccins is een moeilijk en complex proces, het is dus noodzakelijk om een efficiënte keten uit te denken. Er moet bepaald worden hoeveel lagen nodig zijn in de keten en waar hubs en opslaglocaties gelegen moeten zijn. Opdat een zo vlot mogelijke doorstroom van de vaccins doorheen het netwerk kan worden gegarandeerd (Duijzer et al., 2018).

Verder moeten de beleidsmakers van een land bepalen hoe groot de voorraden zijn die ze willen aanhouden en waar die opgeslagen zullen worden. Hierop zal dieper ingegaan worden in 2.2. Uiteindelijk kunnen van daaruit de vaccins verdeeld worden naar de eindgebruikers, via lokale posten of mobiele voorzieningen zo dicht mogelijk bij de eindontvanger (Duijzer et al., 2018).

2.2. Beslissingsproblemen verbonden aan de vaccin supply chain

In deze sectie worden enkele van de voornaamste beslissingsproblemen besproken die gerelateerd zijn aan het distributieketen subsysteem van de vaccin supply chain (Figuur 1). Het productieketen subsysteem wordt buiten beschouwing gelaten in deze sectie omwille van het technische karakter en de complexiteit verbonden aan de productie van vaccins. Eerst wordt de locatie van vaccinvoorraden besproken (2.2.1), vervolgens de allocatie van vaccins over de bevolking (2.2.2) en tenslotte de distributie van vaccins (2.2.3). In de literatuur komt het bepalen van het voorraadniveau van vaccins zowel aan bod in combinatie met het locatieprobleem als het allocatieprobleem. Dit zal dus in zowel in paragraaf 2.2.1 als in paragraaf 2.2.2 aan bod komen.

2.2.1. Locatie van vaccin voorraden

Zoals reeds besproken in sectie 1.1.1 begint het distributieketen subsysteem van de supply chain van vaccins met de ontvangst van de vaccins van de fabrikant. Deze voorraad komt toe in de nationale voorraad van een land. Van daaruit worden de vaccins verder verspreid doorheen de keten via de regionale niveaus naar de lokale niveaus om zo uiteindelijk verdeeld te worden door lokale gezondheidsdiensten (Figuur 1). Ieder niveau houdt zijn eigen voorraden aan en deze voorraden worden van de hogere niveaus (nationaal) naar de lagere niveaus (lokaal) verdeeld (De Boeck et al., 2020).

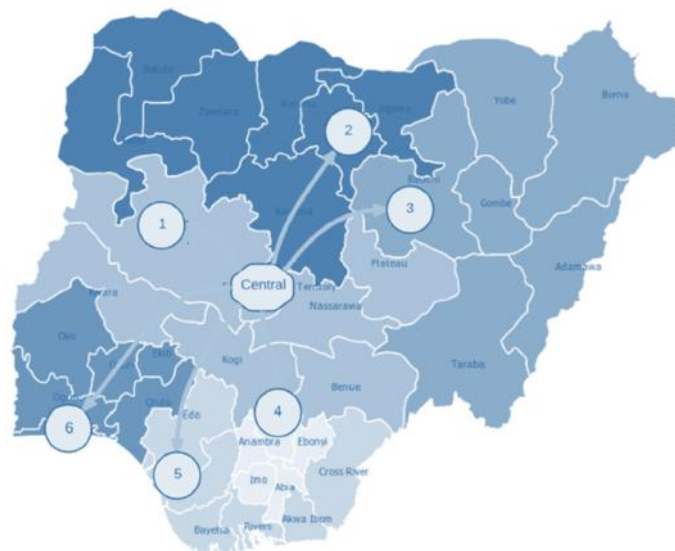
In deze sectie worden enkele recente voorraad-locatiemodellen uit de literatuur besproken, met casestudies ter illustratie. Allereerst wordt het onderzoek van Hirsh Bar Gai et al. (2018) naar een locatie- en capaciteitsmodel voor vaccinvoorraden in Nigeria besproken. Vervolgens wordt het onderzoek van Erdogan et al. (2017) naar een vaccin-distributiemodel met een casestudie in het zuiden van het Afrikaanse continent geanalyseerd. Als derde behandelt deze sectie het onderzoek van Rastegar et al. (2021) met betrekking tot de optimalisatie van voorraden en locaties voor griepvaccins in ontwikkelingslanden aan de hand van een casestudie in Iran. Tot slot volgt een conclusie over het aanpakken van het locatieprobleem van vaccinvoorraden gebaseerd op het werk van Duijzer et al. (2018) en een eigen conclusie die de bestudeerde literatuur in acht neemt.

2.2.1.1. Locatie- en capaciteitsmodel voor vaccinvoorraden met casestudie in Nigeria

Hirsh Bar Gai et al. (2018) doen onderzoek naar de locaties en capaciteit voor vaccinvoorraden in Nigeria. Zij stellen dat leveringsbeperkingen als gevolg van onvoldoende opslagcapaciteit en de toenemende kosten van het opslaan en verplaatsen van vaccins doorheen de vaccin supply chain redenen zijn voor de hoge mortaliteitsgraad door tuberculose, uitbraken van cerebrale meningitis en de heropkomst van polio in Nigeria. Om deze hoge mortaliteitsgraad te verlagen, moeten de leveringsbeperkingen opgelost worden door het bepalen van de ideale locaties en capaciteit van vaccinvoorraden zodat de bevolking geïmmuniseerd kan worden tegen de genoemde ziektes. Het doel van de onderzoekers is dan ook ondersteuning te bieden bij beslissingen gerelateerd aan de opslag van vaccins en de bepaling van de voorraadlocaties. Ze stellen verschillende scenario's op om de Nigeriaanse overheid bij te staan in deze beslissingen. Dit doen ze door eerst een kortste-pad-

optimalisatietechniek toe te passen om het aantal hubs en hun locaties te bepalen. Vervolgens passen ze een totale-kost-minimalisatietechniek toe om de optimale capaciteit van vaccins voor iedere hub te bepalen. Aan de hand van deze technieken formuleren ze een model dat scenario's genereert die afstanden en transportkosten in rekening brengt. Om de inputs voor hun model te bepalen moet eerst de bestaande supply chain infrastructuur geëvalueerd worden. Factoren die de effectiviteit van een supply chain bepalen zijn: snelheid, betrouwbaarheid, kosten en klanttevredenheid (Mbang, 2013). Voor de vaccin supply chain vertaalt zich dit in kosten om de vaccins tot bij de eindontvanger te brengen. Deze kosten zijn transportkosten, opslagkosten, personeelskosten en verspillingskosten (Mvundura et al., 2015).

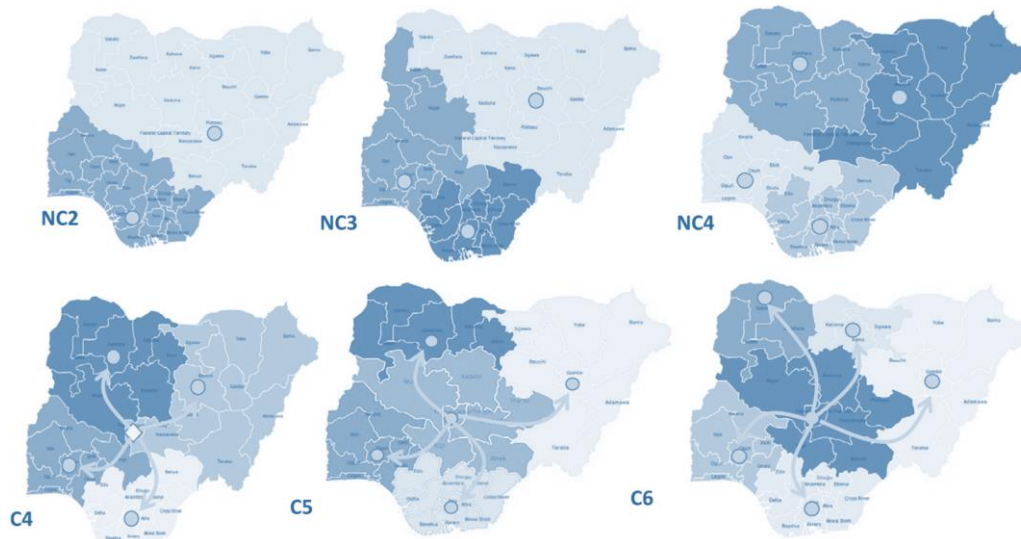
Nigeria bestaat uit zes geopolitieke regio's, zoals te zien is op Figuur 4. De Nigeriaanse vaccin supply chain bestaat uit vijf lagen. Van een centrale hub stromen de vaccins door naar zes regionale hubs (Figuur 4) en van daaruit naar 36 staatshubs, van daaruit gaan de vaccins naar lokale overheden om uiteindelijk bij de lokale gezondheidsfaciliteiten toe te komen waar ze verdeeld worden over de eindontvangers (Sarley et al., 2017; Shittu et al., 2016) De Nigeriaanse overheid overweegt om het netwerk terug te dringen van zes regio's met een centrale hub in de hoofdstad naar een netwerk met drie regio's zonder centrale hub (Shittu et al., 2016). Hirsh Bar Gai et al. (2018) nemen het voorstel van de Nigeriaanse overheid (Figuur 5, NC3) mee op in hun onderzoek naar de optimale situatie voor Nigeria. Het onderzoek bestaat eruit om het optimale aantal hubs en hun locatie te bepalen, gebaseerd op de afstand tussen de staten en het toewijzen van welke regionale staten door welke hubs bediend worden. Om deze probleemstelling te modelleren maken de auteurs gebruik van kortste-pad-optimalisatie in combinatie met kostenminimaliserende oplossingsmethoden zoals hierboven vermeld werd.



Figuur 4: Kaart van Nigeria met centrale en regionale hubs (Hirsh Bar Gai et al., 2018)

Het resultaat van de analyses zijn zes verschillende scenario's (Figuur 5), die worden onderverdeeld in twee categorieën: een categorie met centrale hub (C4, C5 en C6) en een categorie zonder centrale hub (NC2, NC3 en NC4). Hoewel de totale kosten rechtstreeks verband houden met het aantal regio's, is dit niet het geval voor de opslagcapaciteit. De modellen berekenden dat de scenario's met

centrale hub een hogere totale capaciteit nodig hebben dan de scenario's zonder centrale hub. Door de eliminatie van de centrale hub uit de supply chain vermindert de behoefte aan totale opslagcapaciteit. Dit is logisch omdat een volledige laag uit de vaccin supply chain geschrapt wordt met de bijhorende voorraden. De toelevering van de vaccins door de fabrikant zal rechtstreeks aan de regionale hubs gedaan worden. Hierdoor is er wel een toename van de voorraadcapaciteit bij de regionale hubs vereist, maar deze toename is lager dan de volledige laag die wordt geschrapt.



Figuur 5: Scenario's van optimale regionale hub-indelingen. (Hirsh Bar Gai et al., 2018)

Aan het onderzoek van Hirsh Bar Gai et al. (2018) zijn evenwel enkele beperkingen verbonden. Zo wordt geen rekening gehouden met belangrijke culturele en politieke overwegingen omdat die niet objectief modelleerbaar zijn. Ook geven de auteurs mee dat hoewel hun model een kostenminimaliserende oplossing biedt, dit niet per se de beste uitkomst geeft voor Nigeria. Factoren waar ook over nagedacht moet worden zijn onder meer de kosten voor het bouwen van nieuwe en grotere opslagfaciliteiten, investeringen in nieuwe transportmiddelen en het verbeteren van de medische infrastructuur op het platteland. Daarnaast moet ook rekening gehouden worden met een planningsfactor. Zendingen van vaccins van bij de fabrikant kunnen bij de douane vastgehouden worden. Zelfs nadat de vaccins geklaard zijn, kan het veel tijd in beslag nemen om de vaccins te verdelen naar elke hub (Aina et al., 2017; Shittu et al., 2016). Tenslotte kan een investering in nieuwe en grotere opslagfaciliteiten nieuwe jobs creëren. Dit zal op zijn beurt weer invloed hebben op onderwijs en educatie waardoor er meer begrip en een vergroting van het draagvlak voor westerse geneeskunde zal ontstaan. De beslissing met betrekking tot de locatie van een hub houdt dus veel meer in dan enkel het bepalen van kostenminimaliserende afstanden en opslagfaciliteiten (Hirsh Bar Gai et al., 2018).

2.2.1.2. Vaccin-distributiemodel met case studie in het zuiden van het Afrikaanse continent

Erdogan et al. (2017) focussen zich op het ontwikkelen van een vaccin-distributiemodel dat de levering van vaccins aan ontwikkelingslanden in Afrika optimaliseert door het bouwen van regionale distributiecentra. Hun model neemt regionale distributiecentra in acht die kunnen dienen als betrouwbare opslagfaciliteit en zorgen voor de distributie van vaccins naar landen en regio's die zelf niet in staat zijn om vaccins goed te beheren en distribueren. Veel ontwikkelingslanden hebben niet de middelen om een temperatuurgereguleerde supply chain te ontwerpen en beheren. Het doel van het model van Erdogan et al. (2017) is het vinden van de locaties, de minimale capaciteiten en de toe te wijzen landen en regio's aan die regionale distributiecentra.

Momenteel ontvangt elk land vaccins rechtstreeks van de fabrikanten. De auteurs stellen voor om regionale distributiecentra te gebruiken die de vaccins ontvangen van de fabrikanten en dan de vaccins verder verspreiden over de landen en regio's die aan hen toegewezen zijn. Een land kan dan enkel vaccins ontvangen van het distributiecentra waar het land aan toegewezen is, maar een distributiecentra kan wel vaccins ontvangen van alle fabrikanten van vaccins en deze verdelen over alle landen die tot haar distributienetwerk behoren. Elk land kan overwogen worden om een regionaal distributiecentra te vestigen, maar er wordt vanuit gegaan dat alleen landen met een bepaald niveau van economische ontwikkeling een regionaal distributiecentra kunnen huisvesten (Erdogan et al., 2017).

Erdogan et al. (2017) beschouwen verschillende transportmodi voor het vervoeren van vaccins van de fabrikant naar de regionale distributiecentra, alsook van de distributiecentra naar de individuele landen. Deze transportmodi zijn luchtvervoer en wegvervoer met vier variërende groottes. Zij beschouwen luchtvervoer als de enige transportmodus die gebruikt wordt tussen de fabrikanten en de regionale distributiecentra, terwijl luchttransport naast wegtransport gebruikt kan worden voor transport tussen de regionale distributiecentra en de landen. Het ontwikkelde model neemt de kosten voor het transport op net als de afgelegde afstand met een afstandslimiet voor vervoer via wegtransport. De afstandslimiet werd berekend op basis van de gebruiksduur van de gebruikte koelboxen en de gemiddelde snelheid van voertuigen. Er wordt verondersteld dat wanneer de afstand tussen een distributiecentra en een land groter is dan een bepaalde drempel, er gebruik wordt gemaakt van luchttransport, omdat de koudeketen anders onderbroken zou kunnen worden (Erdogan et al., 2017).

Erdogan et al. (2017) maken gebruik van een *mixed integer programming model* om hun probleem te modelleren. Het model wordt gebruikt om de locaties van regionale distributiecentra en de benodigde capaciteitslevels te bepalen voor één van de vijf geografische regio's in Afrika, namelijk de Zuid-Afrikaanse regio (Figuur 6) bestaande uit vijf landen (Botswana, Lesotho, Namibië, Zuid-Afrika en Swaziland). De vraag naar vaccins wordt berekend aan de hand van de gegevens over de bevolking en het geboortecijfer van World Bank (The World Bank, z.d.). Daarnaast wordt verondersteld dat wanneer een regionaal distributiecentra gebouwd wordt, dit gebeurt in de hoofdstad van een land (Erdogan et al., 2017).



Figuur 6: Zuid-Afrikaanse landen (Adventure to Africa, 2017).

In de gevonden optimale oplossing wordt slechts één regionaal distributiecenter geopend, in Zuid-Afrika (Kaapstad). Tussen de fabrikanten en het distributiecenter wordt geopteerd voor luchttransport als vervoersmethode, tussen het distributiecenter en de toegewezen landen/ regio's wordt enkel wegtransport ingezet. Erdogan et al. (2017) stellen dat hun model gebruikt kan worden voor elke geografische regio die baat kan hebben bij het gebruik van regionale distributiecentra. In de toekomst willen ze dit testen op meer regio's en willen ze bijkomende economische, geografische en politieke factoren in rekening brengen (Erdogan et al, 2017).

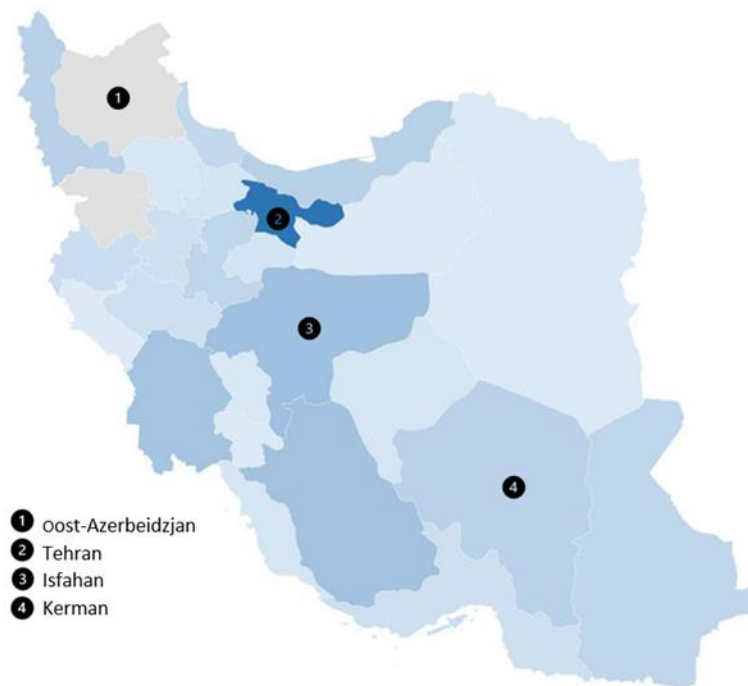
2.2.1.3. Optimalisatie van voorraden en locaties met casestudie in Iran

Rastegar et al. (2021) ontwikkelden een model voor de optimalisatie van voorraden en locaties voor griepvaccins in ontwikkelingslanden tijdens de COVID-19 pandemie. Een jaarlijks vaccin tegen griep is de beste manier om tegen een griepinfectie te beschermen. Angst voor het coronavirus heeft het tekort aan griepvaccins in ontwikkelingslanden vergroot, die hopen hun bevolkingsgroepen te vaccineren om de spanning op hun gezondheidsdiensten te verminderen. Veel landen kunnen hun volledige populatie niet inenten door tekorten aan het griepvaccin, daarom is het noodzakelijk om een praktisch model te ontwikkelen voor een rechtvaardige distributie van vaccins in deze landen. Rechtvaardige distributie betekent niet altijd gelijke verdeling over individuen, maar een verdeling waarin meer behoeftige mensen een hogere prioriteit krijgen dan minder behoeftigen. Het prioriteitsmodel vereist een evenwicht tussen het helpen van de samenleving en het beschermen van de gezondheid van individuen. Er wordt onderscheid gemaakt tussen twee levels: een bevoorradingspunt (e.g. distributiecenter) en verschillende afnamepunten (e.g. steden, staten, provincies, regio's).

Het model wordt gebruikt om de vaccins eerlijk over de afnamepunten te verdelen. Er wordt gebruik gemaakt van een *inventory-location mixed-integer linear programming model* om het probleem te modelleren en de voorraden en locaties voor griepvaccins in ontwikkelingslanden te optimaliseren. Het model houdt rekening met de levering/vraagverhouding, de dekingsgraad van de bevolking, de

voorraadniveaus in de magazijnen, leverperiodes, capaciteit van distributiecenters en de totale kost van de supply chain.

Rastegar et al. (2021) testen hun model aan de hand van een Iraanse case studie. In 2020 steeg de vraag naar griepvaccins in Iran door de uitbraak van COVID-19. Volgens het MOHME (Iraans Ministerie van Gezondheid en Medische Educatie) is de vraag naar dit vaccin het tienvoud van het jaar ervoor. Door het tekort aan griepvaccins heeft het MOHME nood aan een efficiënt en effectief vaccin-distributiemodel. Rastegar et al. (2021) maken gebruik van een prototype model voor deze case studie om een rechtvaardige en eerlijke distributie van het griepvaccin tijdens het griepseizoen te bekomen. Het MOHME heeft vier locaties uit 31 provincies geselecteerd die geschikt zijn voor de locatie van distributiecenters: Tehran, Isfahan, Oost-Azerbeidzjan en Kerman (Figuur 7). Het model neemt de transportkost op van de vier potentiële distributiecentra naar de 31 bestaande magazijnen in de provincies, een kost die proportioneel is ten opzichte van de afgelegde afstand. Er wordt ook een maximaal budget opgelegd vanuit het MOHME.



Figuur 7: De geografische locatie van potentiële distributiecentra in Iran (Rastegar et al., 2021)

De optimale oplossing schrijft voor dat er een distributiecenter in Tehran moet komen. Het model berekent ook het optimale aantal dosissen griepvaccins dat aangekocht kan worden met het gestelde maximumbedrag. Het voorgestelde model verdeelt de vaccins rechtvaardig over alle provincies. Rastegar et al. (2021) stellen dat een efficiënte en effectieve verdeling van griepvaccins tijdens de COVID-19 pandemie zeer belangrijk is. Griep en COVID-19 zijn beiden virussen die het ademhalingsstelsel aantasten en dus dezelfde behoeften en apparatuur vereisen tijdens de behandeling ervan. Ziekenhuizen die momenteel COVID-patiënten huisvesten zijn mogelijk niet in staat om extra grieppatiënten te behandelen (Grech et al., 2020). Een inefficiënte vaccin supply

chain kan dus nefast zijn voor de gezondheidszorg (Jarrett et al., 2020). Met het model proberen de auteurs een antwoord te bieden aan de Iraanse overheid met betrekking tot de organisatie van de vaccin supply chain (Rastegar et al., 2021).

2.2.1.4. Conclusie locatieprobleem

Duijzer et al. (2018) stellen dat het opzetten van een vaccin supply chain veel logistieke vragen met zich mee brengt. Het is belangrijk om te bepalen hoeveel lagen nodig zijn in de supply chain en waar de voorraadlocaties zich moeten bevinden. Overheden moeten beslissen over het aanhouden van voorraden en reservevoorraden, hoe groot deze moeten zijn en waar ze moeten bewaard worden. Hierbij moet rekening gehouden worden met de beperkte houdbaarheid van vaccins en de temperatuur gecontroleerde omstandigheden waarin ze moeten bewaard worden (Duijzer et al., 2018).

Verschillende auteurs hebben onderzoek gedaan naar het ontwerpen van een vaccin supply chain en het bepalen van de voorraadlevels. Veel van deze studies gebruiken eenzelfde aanpak waarmee ze modellen ontwikkelen voor een specifiek land of een specifieke situatie, zoals in de hierboven behandelde studies. Een veel voorkomende conclusie is dat het weglaten van een level uit de supply chain de kosten kan verlagen en de beschikbaarheid van vaccins kan verhogen doordat de voorraden dichter bij de eindontvanger worden aangehouden (Assi et al., 2013; Brown et al., 2014; Lee et al., 2015). Om de efficiëntie van de vaccin supply chain te verhogen, beveelt de WHO ook aan om de supply chain te integreren in andere supply chains voor gezondheidszorg om zo één gezamenlijk netwerk uit te bouwen (World Health Organization & PATH, 2011). In het laatste stadium van de vaccin supply chain worden de vaccins verdeeld naar de eindgebruikers. Bij vaccinatie in geval van plotselinge uitbraken beschrijven pandemische responsplannen hoe deze fase moet worden uitgevoerd. Zulke responsplannen omvatten vaak het opzetten van lokale (verplaatsbare) klinieken voor de distributie van medicatie en vaccins. Ramirez-Nafarrate et al. (2015) bestuderen het locatieprobleem en capaciteitsplanning voor zulke klinieken. Ze formuleren een wiskundig programma en stellen een oplossingsbenadering voor op basis van een genetisch algoritme. De resultaten tonen aan dat het gelijktijdig bepalen van de locatie, personeelsbezetting en populatietoewijzing in deze klinieken de wachttijden kan verkorten in vergelijking met sequentiële besluitvorming. Beslissingen over de locatie van klinieken, indeling en personeelsbezetting hebben directe gevolgen voor de mensen die deze klinieken bezoeken. De komst van eindgebruikers wordt verondersteld afhankelijk te zijn van de reisafstand naar de faciliteit (Duijzer et al., 2018).

In plaats van een algemeen model te ontwikkelen voor de locatie- en voorraadbepaling in een vaccin supply chain focussen de meeste studies zich op case-specifieke resultaten. Er wordt gebruik gemaakt van wachtrij- en simulatiemodellen, optimalisatie probleemstellingen, kortste pad methoden, locatiemodellen, ziekteverspreidingsmodellen, etc. (Duijzer et al., 2018).

Uit de besproken literatuur blijkt dat het opstellen van één algemeen model voor het bepalen van de ideale locaties van voorraden in de vaccin supply chain onmogelijk is. Ieder land, iedere regio is gebonden aan zijn specifieke infrastructuur en geografie waardoor het onmogelijk is rekening te houden met alle mogelijke situaties in één model. Zo kan het in westerse landen raadzaam zijn om

in te zetten op kostenbesparingen omdat er al goede infrastructuur aanwezig is, en kan dus gebruik gemaakt worden van kostenminimaliserende modellen. In ontwikkelingslanden is het dan weer aangewezen om in te zetten op snelheid gegeven dat vaccins slechts beperkt houdbaar zijn. Doordat veel regio's slecht bereikbaar zijn of omdat het veel tijd kost om alle regio's te bereiken kan in die landen beter ingezet worden op het minimaliseren van de af te leggen afstanden door gebruik te maken van kortste-pad-methodes. Het is situatiegebonden welke gegevens moeten worden geoptimaliseerd en welke modellen daarvoor het meest geschikt zijn.

2.2.2. Allocatie van vaccins over de populatie

Voordat de vaccins gedistribueerd kunnen worden, moeten de regering of de verantwoordelijke volksgezondheidsorganisaties beslissen op welke wijze de beschikbare vaccins zullen worden toegewezen aan de verschillende bevolkingsgroepen. In de literatuur wordt dit het allocatieprobleem genoemd. Vaccins zijn schaars, vooral tijdens onverwachte virusuitbraken (e.g. COVID-19 pandemie). Besluitvormers worden geconfronteerd met het complexe probleem van de toewijzing van middelen, waarbij zij moeten bepalen wie wel en wie niet kan worden gevaccineerd en in welke volgorde de verschillende bevolkingsgroepen gevaccineerd moeten worden. Het nemen van dergelijke beslissingen is een moeilijke ethische kwestie waarbij rechtvaardigheid en efficiëntie vaak met elkaar in conflict komen. Een toewijzing die het totaal aantal infecties zo veel mogelijk beperkt is dan ook het streefdoel (Duijzer et al., 2018).

Om een optimaal vaccinatietoewijzingsplan te bepalen, worden onder andere epidemische modellen gebruikt. Met zulke modellen kunnen de beslissingsnemers de effecten van een bepaalde allocatiestrategie analyseren over het tijdsverloop van de epidemie (Dalgıç et al., 2017). Een toewijzingsbeslissing die gemaakt moet worden is prioriteren tussen meerdere bevolkingsgroepen. Deze bevolkingsgroepen kunnen onder andere overeenkomen met bepaalde geografische regio's of met leeftijdsgroepen. Beleidsmakers moeten beslissen welke groepen gevaccineerd moeten worden en wanneer (Duijzer et al., 2018).

Mogelijks zijn meerdere beleidsmakers betrokken in de beslissingen over allocatie van vaccins. Deze besluitvormers kunnen bijvoorbeeld instaan voor meerdere landen of regio's. Ze kunnen beslissen uit eigenbelang te handelen en hun eigen vaccinvoorraad aan te houden, of ze kunnen beslissen om vaccins toe te wijzen aan andere bevolkingsgroepen om besmettingen in grensregio's te beperken. Als slechts één besluitvormer instaat voor de beslissingen (een overheid of globale gezondheidsorganisatie) omvat het toewijzingsprobleem de beslissing welke subpopulaties (regio's of leeftijdsgroepen) prioriteit moeten krijgen (Duijzer et al., 2018). De volgende secties gaan verder in op beide situaties.

2.2.2.1. Meerdere beslissingnemers

In sommige situaties zijn meerdere beleidsmakers betrokken in de beslissingen over de allocatie van vaccins. Deze besluitvormers kunnen zich op hetzelfde hiërarchische niveau bevinden en moeten dan samen tot een besluit komen. In andere gevallen kunnen ze zich op verschillende hiërarchische niveaus bevinden en worden hun beslissingen achtereenvolgens genomen (Lasry et al., 2007). Een voorbeeld van een dergelijk meerlagig beslissingsprobleem is de situatie waarin de allocatie over meerdere regio's globaal wordt bepaald, maar de regio's zelf op hun beurt beslissen over de allocatie over de verschillende risicogroepen binnen hun regio. Deze situatie doet zich voor in de Verenigde Staten. Het CDC (Center for Disease Control and Prevention) koopt vaccins aan en verdeelt deze vaccins over de staten, waarna iedere staat autonoom kan beslissen over de manier van verdeling van de vaccins binnen die staat. Duijzer et al. (2018) geeft hier verder niet meer informatie over, daarom gaan we hier verder niet dieper op in (Duijzer et al., 2018). Een volledig uitgewerkt voorbeeld voor België is terug te vinden onder 2.2.2.4. Coördinatie kan nodig zijn als de besluitvormers zich allemaal op hetzelfde hiërarchische niveau bevinden. Voorafgaand aan een uitbraak van een bepaald virus wordt verondersteld dat ieder land zijn eigen vaccinvoorraden heeft. Tijdens een uitbraak staan landen vaak voor het dilemma of ze bereid zijn om een deel van hun voorraden te delen om andere landen te helpen de epidemie onder controle te krijgen. De hoeveelheid vaccins die in het ene land wordt besteld en verdeeld, kunnen de evolutie van een uitbraak in een ander land beïnvloeden als gevolg van grensoverschrijdende overdracht (Sun et al., 2009; Mamani et al., 2013). Zonder coördinatie zullen sommige regio's met tekorten aan vaccins kampen, terwijl anderen een overschot zullen hebben (Duijzer et al., 2018).

2.2.2.2. Eén enkele beleidsmaker

In het geval van situaties met een enkele besluitvormer omvatten toewijzingsbeslissingen het stellen van prioriteiten tussen meerdere subgroepen van de bevolking. Deze subgroepen kunnen volgens Duijzer et al. (2018) overeenstemmen met geografische regio's of met leeftijdsgroepen. Beleidsmakers moeten bepalen welke subgroepen gevaccineerd moeten worden en in welke volgorde. Het belangrijkste verschil tussen het onderscheid tussen regio's of leeftijdsgroepen is de rol van interactie tussen de subgroepen. Interactie tussen geografische regio's speelt een veel kleinere rol bij de verspreiding van een infectieziekte dan interactie tussen leeftijdsgroepen. Denk hierbij aan de COVID-19 situatie, de kans dat een kind zijn ouders of grootouders besmet (leeftijdsgroepen) is groter dan dat een Limburger een West-Vlaming besmet (regio's). Bij het toewijzen van vaccins op basis van regio's zijn er verschillende studies in de literatuur die aangeven dat door bepaalde regio's te prioriteren boven andere, infecties aanzienlijk teruggedrongen kunnen worden (Araz et al., 2012; Matrajt et al., 2013). Denk hierbij aan dichtbevolkte, stedelijke gebieden zoals Antwerpen of Brussel waar de kans op besmetting groter is dan in kleine, afgelegen dorpen. In de praktijk wordt echter vaak voorkeur gegeven aan een evenredige, pro-rata strategie waarin de vaccins gelijkmatig over de populatie verdeeld worden vanwege de eenvoud en onomstredenheid (Keeling et al., 2012). Een veelvoorkomende conclusie is dat voorrang moet worden gegeven aan regio's waarin veel infecties kunnen worden voorkomen. Dit zijn regio's die zich nog in een pre-epidemie scenario bevinden, of regio's met een kleine populatie, zodat de vaccinvoorraad groot genoeg is

om voldoende bescherming te verschaffen (Duijzer et al., 2018). Door de bevolking in te delen op basis van geografische criteria bestaat fysieke afstand tussen de groepen. Door deze afstand bestaat slechts beperkte of geen interactie tussen groepen. Het buiten beschouwing laten van interactie is niet mogelijk wanneer de populatie is ingedeeld op basis van leeftijd, omdat juist de interactie tussen de verschillende leeftijdsgroepen bijdraagt aan de verspreiding van een ziekte. Wanneer een indeling van de bevolking gemaakt wordt op basis van leeftijd, zijn er verschillende studies die ervoor pleiten om de hoogste prioriteit te geven aan kinderen, vooral als er veel vaccins beschikbaar zijn in de beginfase van een epidemie (Dalgıç et al., 2017; Goldstein et al., 2009; Mylius et al., 2008). Het vaccineren van kinderen is een effectieve strategie omdat kinderen infecties overdragen op hun ouders. Andere studies leggen de focus op het onderscheid tussen kwetsbare groepen en actievare groepen die bijdragen aan de verspreiding van de ziekte (Dushoff et al., 2007; Goldstein et al., 2012; Lee et al., 2015). Deze studies vinden dat groepen met een hoge transmissiegraad prioriteit moeten krijgen wanneer de vaccinatie vroeg in de uitbraak kan plaatsvinden. Aangezien de hoge transmissiegroepen voornamelijk uit kinderen bestaan, zijn deze bevindingen in overeenstemming met de aanbevelingen voor de toewijzing van vaccins over leeftijdsgroepen (Duijzer et al., 2018).

2.2.2.3. *Herd effect/ groepsimmunititeit*

Allocatie van vaccinvoorraden moet enkel gebeuren wanneer die voorraad niet voldoende is om de gehele bevolking te vaccineren (Berkman, 2009). Vaccinatie is een van de meest effectieve methodes om de verspreiding van een virus tegen te gaan. Een degelijke doelstelling voor de toewijzing van vaccins is de maximalisatie van het aantal mensen dat aan een infectie ontsnapt (Keeling et al., 2012). Vaccinatie heeft op twee manieren een gunstige invloed op de gezondheidstoestand van een bevolking, een directe en een indirecte invloed. Vaccinatie heeft een direct voordeel voor de personen die zijn gevaccineerd, er wordt immuniteit opgebouwd en op die manier biedt de vaccinatie bescherming tegen een virus. Het indirect voordeel van vaccins komt personen die niet gevaccineerd zijn ten goede. Zij genieten mee van de bescherming van gevaccineerde personen doordat ze een verminderde blootstelling aan de ziekte tijdens een epidemie ervaren. Een virus circuleert minder onder de bevolking wanneer een groot deel van die bevolking immuun is. Dit wordt het *herd effect* genoemd, gevaccineerde personen die de niet gevaccineerden mee beschermen, omdat door vaccinatie het virus zich minder snel zal verspreiden. Het bepalen van welke (sub)populaties het vaccin ontvangen is een moeilijk ethisch debat waarin beleidsmakers complexe afwegingen moeten maken tussen rechtvaardigheid en efficiëntie. In het scenario van een plotse uitbraak van een virus moet het vaccin vaak nog ontwikkeld en geproduceerd worden waardoor een preventieve vaccinatie vaak niet mogelijk is (Bowman et al., 2011). Het is daarom belangrijk dat de beschikbare vaccins zo efficiënt mogelijk ingezet worden. Bij geografisch verspreide populaties met weinig onderling contact is de beste aanpak om te focussen op één of enkele populaties in plaats van de vaccins evenredig te verdelen over alle populaties. Op die manier kunnen de populaties die het vaccin krijgen een hoger *herd effect* bereiken door middel van vaccinatie. De andere populaties die het vaccin niet toegewezen kregen zullen dit *herd effect* uiteindelijk ook bereiken door immunisatie na blootstelling aan het virus (Duijzer et al., 2017). Beleidsmakers zouden de druk moeten weerstaan om te vaccineren in gebieden met veel geïnfecteerde personen. Wanneer de infectiegraad dicht bij zijn piek zit, is het effect van vaccinaties klein. Vaccinatie in post-piek gebieden is zelfs nog minder effectief omdat je

dan personen zou vaccineren die sowieso niet besmet geraakt zouden zijn (Teytelman et al., 2013). Dit zou geen efficiënt gebruik zijn van de beschikbare vaccins. Om het aantal personen dat aan een infectie ontsnapt te maximaliseren zou men zo snel mogelijk moeten vaccineren. Een beleidsmaker die een beperkte vaccinvoorraad moet toewijzen aan een aantal populaties die te maken hebben met een uitbraak van een infectieziekte, concentreert zich daarom best op de populatie waarin de uitbraak het minst gevorderd is (Duijzer et al., 2017). Net omdat het toewijzen van vaccins over een populatie zo'n ethisch dilemma is, hebben de gezondheidsautoriteiten van een land of regio vaak ethische richtlijnen opgesteld waarop ze kunnen terugvallen bij het maken van deze beslissingen (Kinlaw et al., 2007). Denk hierbij aan de uitbraak van een respiratoir virus wanneer slechts een beperkt aantal beademingstoestellen beschikbaar is. De beslissing wie wel en wie niet te beademen zal gemaakt moeten worden in ziekenhuizen bij tekorten aan beademingstoestellen. De gezondheidsautoriteiten kunnen zulke ethische richtlijnen voorschrijven waarop de zorgverleners kunnen terugvallen en zelf die zware beslissing niet hoeven te maken (e.g. COVID-19 crisis).

2.2.2.4. Allocatie van COVID-19 vaccins in België

In het najaar van 2019 brak het COVID-19 virus uit in China. In een mum van tijd verspreidde het virus zich globaal. Omdat het COVID-19 virus een 'nieuw' virus is, waren nog geen vaccins ter bescherming tegen het virus beschikbaar. In een sneltempo moest een vaccin ontwikkeld worden. Vele farmabedrijven, onderzoekscentra en overheden startten onderzoeken op naar een effectieve manier ter bestrijding van het virus. Op het tijdstip waarop deze masterproef geschreven werd, voorjaar 2021, werden de volgende vaccins ingezet binnen Europa: het AstraZeneca-vaccin, het vaccin van Pfizer-BioNTech, en de vaccins van Moderna en Janssen Pharmaceutica. Omdat niet genoeg vaccins ter beschikking waren om iedereen tegelijkertijd te vaccineren werd in België ook met een allocatieplan gewerkt. Allocatie gebeurde op basis van leeftijd in combinatie met het toewijzen van vaccins aan prioritaire groepen. In de eerste fase van het vaccinatieplan werden de beschikbare vaccins toegewezen aan de woonzorgcentra en het zorgpersoneel. In die groep werden de bewoners en het personeel van woonzorgcentra eerst gevaccineerd. Vervolgens kregen de zorgmedewerkers van ziekenhuizen en eerstelijnsgezondheidszorg een vaccinatie toegediend. De tweede groep die aan de beurt kwam waren de 65-plussers, risicopatiënten, zwangere vrouwen en essentiële beroepen. Binnen deze groep werden eerst de 65-plussers opgeroepen, en vervolgens de personen met onderliggende gezondheidsproblemen, zwangere vrouwen en personen werkzaam in een essentieel beroep zoals politieagenten. In de laatste fase van de vaccinatiestrategie komt de rest van de volwassen bevolking aan de beurt (18+). Binnen iedere groep wordt opgeroepen volgens leeftijd, van oudste naar jongste binnen die groep (Laat je vaccineren, 2021).

Bij het opstellen van de allocatierichtlijnen heeft België duidelijk gekozen voor allocatie volgens leeftijdsgroepen zoals beschreven werd in 2.2.2.2. Opmerkelijk in de Belgische allocatiestrategie is dat er niet enkel een verdeling werd gemaakt op leeftijd. Naast leeftijd werd er nadruk gelegd op risicogroepen. Zo kregen zorgkundigen en essentiële beroepen voorrang op de vaccinatielijst. Ook kregen risicopatiënten binnen iedere leeftijdscategorie voorrang op hun vaccinatie. Zo werd er niet enkel een evenredige verdeling volgens leeftijd nagestreefd, maar werd ook gekeken naar welke personen meer nood en dus ook meer baten hebben bij het krijgen van een vaccin.

2.2.3. Distributie van vaccins

Het distributieketensubstelsysteem van de vaccin supply chain (Figuur 1) begint bij de ontvangst van de vaccins in de nationale voorraad van een land. Van daaruit stromen de vaccins door de supply chain van dat land tot ze bij de eindgebruiker aankomen (De Boeck et al., 2020).

Vaccins zijn erg temperatuurgevoelig. Wanneer vaccins worden blootgesteld aan temperaturen buiten hun aanbevolen bereik, neemt hun potentie af (WHO, 2015). Dit wil zeggen dat de vaccins onbruikbaar worden. Om de kwaliteit te behouden moeten vaccins continu binnen het bepaalde temperatuurbereik worden bewaard, van productie tot het moment van gebruik. Hierdoor ontstaat de nood voor koudeketenapparatuur. Het gebrek aan de juiste opslag- en transportmaatregelen om de gewenste temperatuur aan te houden, is een van de factoren die in veel landen een beperking vormen om een volledige immunisatie te bereiken (Brison et al., 2017).

Vele ontwikkelingslanden beschikken niet over voldoende koudeketen capaciteit en een effectief vaccinreguleringsbeleid (Ashok et al., 2017). Daarbovenop leiden onbetrouwbare elektriciteitssystemen en een slechte staat van de wegen in veel ontwikkelingslanden vaak tot storingen in de koudeketen (Duijzer et al., 2018). Unicef en de Wereldgezondheidsorganisatie concludeerden uit een onderzoek in 65 ontwikkelingslanden met lage inkomens dat slechts weinig landen voldeden aan de minimumnormen voor effectieve opslag, distributie, handling en voorraadbeheer van vaccins (Lydon et al., 2015). Verschillende soorten vaccins vereisen een gekoeld transport of transport bij vriestemperaturen. Uit onderzoek bleek dat 35.3% van de transporten en 21.9% van de koelkasten temperaturen aanhielden die niet vielen binnen de door de WHO aanbevolen temperatuurbereiken (Matthias et al., 2007; Murhekar et al., 2013). Gebrekkige vaccins, ten gevolge van opslag en transport zonder koudeketen of door een falende koudeketen, brengen de populatie op lange termijn in gevaar voor mogelijke uitbraken van bepaalde ziekten. De meeste mensen hebben niet de middelen, kennis of capaciteit om onderscheid te maken tussen effectieve en ineffectieve vaccins. Hierdoor weten gevaccineerde personen vaak niet dat ze ingeënt zijn met een ineffectief vaccin en nog steeds kans hebben om een infectie op te lopen (Lin et al., 2020).

In de volgende subsecties worden beslissingsproblemen in verschillende stadia binnen de distributieketen van vaccins doorlopen. De gebruikte literatuur voor deze delen focust zich voornamelijk op de distributieketen van vaccins in ontwikkelingslanden. De volgende secties zullen dus hoofdzakelijk gaan over situaties en problemen zoals deze zich voordoen in ontwikkelingslanden.

2.2.3.1. *Falende koudeketenapparatuur in ontwikkelingslanden*

Koudeketenapparatuur wordt in ontwikkelingslanden vaak blootgesteld aan zware omgevingsomstandigheden zoals extreme temperaturen en vochtigheid, en is onderhevig aan tal van bijkomende uitdagingen zoals onderbroken stroomvoorzieningen, ondermaatse installatie, inconsistent preventief onderhoud en een ontoereikende voorraad van onderdelen voor reparaties (WHO, 2014). Samen leiden deze uitdagingen tot hoge uitvalpercentages voor koelkasten in omgevingen met weinig middelen (WHO, 2014). Dit kan de potentie van vaccins beïnvloeden en de effectiviteit van immunisatie verminderen. Om een oplossing te vinden voor het verbeteren van de

koudeketenapparatuurprestaties, is inzicht nodig in de oorzaken van faling. Uit een gezamenlijk onderzoek van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en UNICEF in 55 lage- en middelinkomenslanden is gebleken dat 14% van de koudeketenapparatuur niet functioneel is en een bijkomende 41% slecht presteert (WHO, 2016).

Lennon et al. (2017) beschrijven de methode van *root cause analysis* om de faling van koudeketenapparatuur te achterhalen. *Root cause analysis* wordt omschreven als een reeks benaderingen die kan toegepast worden om de onderliggende oorzaken van problemen of falingen te bepalen in het ontwerp of de productiekwaliteit van koudeketenapparatuur (Tomic et al., 2011; Rooney et al., 2004). Dit soort analyse kan inzicht geven in de oorzaak van terugkerende storingen. Lennon et al. (2017) passen de analyse toe op de situatie in Oeganda en Mozambique. Continue monitoring van de temperatuur van koelkasten werd uitgevoerd om de falende koelkasten aan te duiden. Er werden drie hoofdoorzaken gevonden voor de falende apparatuur: tekortkomingen in het ontwerp of de fabricage van de apparatuur, het niet uitvoeren van preventief onderhoud en het niet uitvoeren van corrigerende maatregelen wanneer fouten vastgesteld werden. De meest voorkomende oorzaak van falende koudeketenapparatuur in Oeganda zijn defecte koelingsunits, dit wijst op een productiefout. In Mozambique waren de meest voorkomende oorzaken kapotte batterijen in koelkasten op zonne-energie en de onjuiste afstelling van thermostaten. Deze problemen konden makkelijk opgelost worden door het plaatsen van nieuwe batterijen en het aanpassen van de thermostaten (Lennon et al., 2017). Het evalueren van de performantie van koudeketenapparatuur en de oorzaken van apparatuurfaling is belangrijk voor meerdere niveaus in de vaccin supply chain van een land, aangezien het de efficiëntie en effectiviteit van immunisatie kan verbeteren. Op het lokale niveau kunnen techniekers de bevindingen uit de evaluatie gebruiken om het onderhoud en de vervanging van koelkastonderdelen beter te beheren. De bevindingen uit de evaluatie kunnen techniekers ook helpen in de bepaling welke reserveonderdelen en gereedschappen ze nodig hebben, om deze in voorraad te houden in de juiste aantallen. De bevindingen kunnen ook aantonen dat de behoefte bestaat aan het aanpakken van specifieke installatieproblemen, zoals problemen met zonnepanelen. Toegang tot temperatuurmonitoring op afstand kan technici in staat stellen om sommige koelkaststoringen op afstand te diagnosticeren en vervolgens te communiceren met het personeel van de faciliteit om problemen die makkelijk op te lossen zijn, zoals het aanpassen van een thermostaat, van op afstand op te lossen. Op het nationale niveau kan de evaluatiedata gebruikt worden om de budgetplanning voor koudeketenapparatuur te verbeteren zoals de aankoop en plaatsing ervan, net als het beheren van onderhouds- en vervangingsplannen. Het tijdig vaststellen van een storing of defect in de apparatuur is zeer belangrijk om te communiceren naar de fabrikant, zeker wanneer de apparatuur onder garantie valt. Op nationaal niveau kan een beleid opgesteld worden met richtlijnen die betrekking hebben op de aankoop van de koudeketenapparatuur. Zo kan rekening gehouden worden met bepaalde kwesties, zoals de noodzaak om koelkasten met spanningsregelaars aan te schaffen, om de nadelige gevolgen van onbetrouwbare toevoer van elektriciteit te voorkomen. Op globaal niveau kan de performantiedata doorgespeeld worden aan de fabrikanten. Deze kunnen de observatiedata na verkoop zoals de *root cause analysis* van defecte apparatuur gebruiken om hun productdesign en productkwaliteit te verbeteren. Als problemen snel worden gedetecteerd en gecorrigeerd, kunnen fabrikanten problemen beperken en reduceren. Fabrikanten kunnen ook overwegen om kleinschalige validatiestudies uit te

voeren vooraleer ze op grote schaal gaan produceren wanneer nieuwe apparatuur wordt geïntroduceerd. In het geval van de onderzoeken in Oeganda en Mozambique heeft de communicatie van de bevindingen aan stakeholders zoals het ministerie van gezondheid, lokale techniekers en internationale partners waaronder UNICEF ertoe geleid dat fabrikanten al maatregelen genomen hebben. Zo hebben ze aangeboden om de defecte apparatuur te onderzoeken en te herstellen. De consequenties van het niet monitoren van koudeketenperformantie, en het dusdanig niet ontdekken en melden wanneer de apparatuur niet naar behoren werkt, leidt ertoe dat de werkzaamheid van vaccins in het gedrang komt en resulteert in gemiste of te weinig geïmmuniseerde personen (Lennon et al., 2017).

2.2.3.2. Opslag van vaccins in ontwikkelingslanden

In een poging om problemen zoals onbetrouwbare apparatuur door faling, stroomuitval en een onbetrouwbaar elektriciteitsnet het hoofd te bieden, zijn verschillende oplossingen onderzocht. Alternatieve opslagapparaten in plaats van traditionele elektrisch aangedreven koelcellen, koelkasten en diepvriezers worden voorgesteld, zoals op zonne-energie werkende koelkasten en passieve koelcellen. Koelkasten op zonne-energie zijn zeer efficiënt met een laag energieverbruik, maar hebben technisch opgeleid personeel nodig voor de installatie en het onderhoud (Chen et al., 2013; Comes et al., 2018). Passieve koelcellen zijn containers die niet direct afhankelijk zijn van een actieve energiebron, maar in plaats daarvan vaccins koud houden met behulp van een passief medium zoals ijs (Chen et al., 2013). Een belangrijk voordeel van passieve koelcellen is dat minder onderhoud nodig is dan bij koelkasten en diepvriezers (Lloyd et al., 2017). Ze kunnen snel en makkelijk geïnstalleerd worden op elke locatie (Chen et al., 2013). Passieve koelcellen zijn wel nog steeds indirect afhankelijk van een actieve energiebron, omdat ze moeten worden bijgevuld met ijs. Terwijl defecten aan apparatuur gemakkelijk(er) op te sporen zijn, wordt verhitting en bevriezing van vaccins als gevolg van fluctuerende temperaturen vaak niet opgemerkt. Het gebruik van continue temperatuurmonitoringsapparatuur kan een oplossing bieden voor dit probleem door het detecteren en rapporteren van temperatuurschommelingen buiten het aanbevolen bereik (Ashok et al., 2017; Comes et al., 2018). Daarnaast kan ook gebruik gemaakt worden van VVM's (Vaccine Vial Monitor). Dit zijn kleine stickers die aangebracht kunnen worden op de vaccinflesjes en veranderen van kleur wanneer een vaccin is blootgesteld aan hitte. Op die manier kunnen gezondheidsmedewerkers makkelijk zien welke vaccins beschadigd zijn door de hitte (PATH, 2005). De Wereldgezondheidsorganisatie eist dat alle vaccins die via Unicef worden aangekocht VVM's gebruiken (Lloyd et al., 2017). Op deze manieren hebben de gezondheidsmedewerkers informatie over de potentie van de vaccins en kunnen ze overeenkomstige maatregelen nemen. Bovendien kan preventief onderhoud, dat getriggerd wordt door tijdige indicatie van temperatuurschommelingen, storingen in de koudeketenapparatuur voorkomen (Lennon et al., 2017). Dit is echter alleen mogelijk wanneer de voorraad reserveonderdelen goed beheerd wordt, zoals hierboven al aangehaald werd. Wat de complexiteit van vaccin opslag nog vergroot is dat opslagfaciliteiten geconfronteerd worden met een beperkte opslagcapaciteit die vaak moet worden gedeeld tussen vaccins en andere temperatuurgevoelige producten, zoals bepaalde medicijnen (Lee et al., 2011; Lee et al., 2012). Wanneer er geen goed beheer is van de opslagcapaciteit kan dit leiden tot verspilling van vaccins wanneer een levering van vaccins bij de faciliteit aankomt en er geen opslagruimte beschikbaar is

(Ashok et al., 2017). De opslagvereisten kunnen aanzienlijk verschillen tussen verschillende vaccins en zijn sterk afhankelijk van kenmerken zoals verpakking, aantal doses per flacon en aantal benodigde doses (Chen et al., 2013; Lee et al., 2011). Deze kenmerken worden vaak al besloten in de onderzoek- en ontwikkelingsfase (Decouttere et al., 2015). Een belangrijk kenmerk van vaccins is hun beperkte houdbaarheid, wat betekent dat ze een houdbaarheidsdatum hebben waarna ze niet meer gebruikt kunnen worden. Vervallen vaccins vormen een belangrijke oorzaak van verspilling waarmee rekening gehouden moet worden bij het beheer van de voorraden in de opslagfaciliteiten (Kaufmann et al., 2011). Afhankelijk van het aantal niveaus in de vaccin distributieketen van een land, brengen vaccins tussen 4 en 18 maanden door in het land voordat ze worden toegediend (Karp et al., 2015). Daarom moeten vaccins een houdbaarheid hebben die voldoende lang is bij de aankomst in de nationale voorraad (De Boeck et al., 2020). Dit alles maakt het voorraadbeheer van vaccins in opslagfaciliteiten een uitdagende taak. Bovendien worden deze taken meestal uitgevoerd door gezondheidsmedewerkers met een medische achtergrond. Dit heeft twee belangrijke implicaties. Ten eerste krijgen de gezondheidsmedewerkers meestal geen training over vaccinvoorraadbeheer, wat kan resulteren in inefficiënties, onnodige verspilling en voorraad *stock-outs* (Kaufmann et al., 2011; Molemodile et al., 2017). Ten tweede vermindert het de tijd die de gezondheidsmedewerkers kunnen besteden aan het toedienen van de vaccins (Lee et al., 2017).

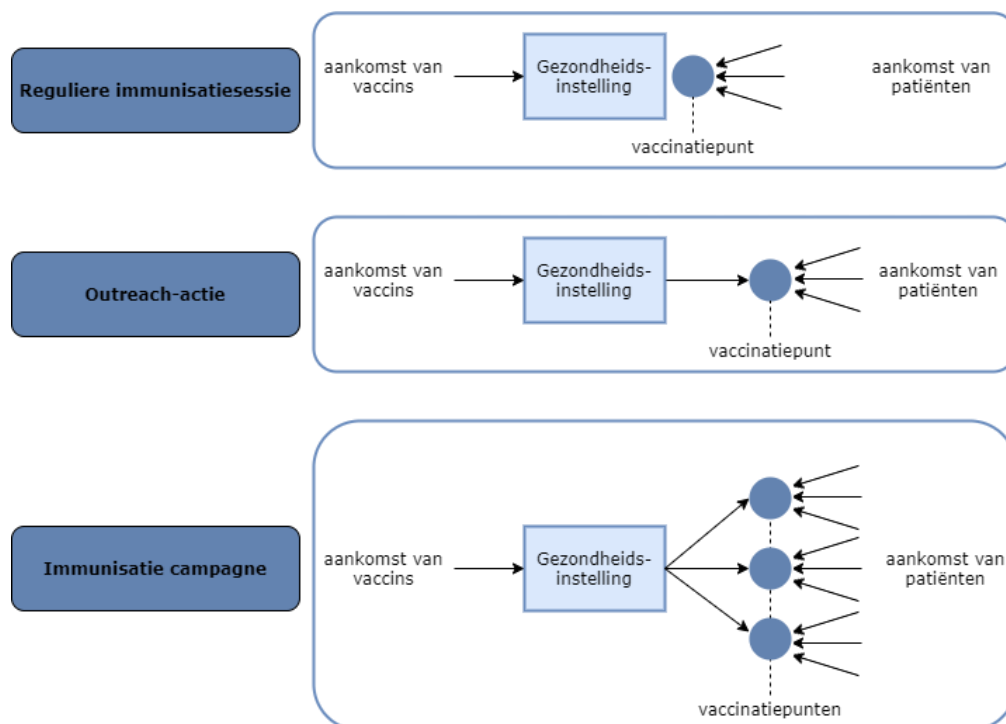
2.2.3.3. *Transport van vaccins in ontwikkelingslanden*

Het transport van vaccins tussen de verschillende niveaus van de vaccin distributieketen kan gebeuren door verschillende transportmodi. Tussen de hogere niveaus worden de vaccins vaak aangeleverd door vliegtuigen, koelvrachtwagens en 4x4 trucks (Assi et al., 2011). Op lagere niveaus hangt de verkozen vervoerswijze meestal af van de wegen en de toegankelijkheid van de faciliteiten. De meest gebruikte transportmodi op lagere niveaus zijn onder meer gekoelde en niet-gekoelde vrachtwagens, openbaar vervoer, motorfietsen, fietsen en het te voet vervoeren van de vaccins (Comes et al., 2018; Kaufmann et al., 2011; Lee et al., 2012). Als gevolg van transportonderbrekingen waaronder slechte wegomstandigheden, de mogelijkheid van plundering van voertuigen en verschillende soorten voertuigproblemen, is de transportduur onbetrouwbaar en kunnen afgelegen gebieden moeilijk te bereiken zijn (Hsiao et al., 2017; Huang et al., 2017). Dit geldt vooral voor de *last-mile* distributie (Kaulcley et al., 2015). Tijdens het transport moeten vaccins binnen specifieke temperatuurbereiken worden bewaard. Dit impliceert de behoefte aan koudeketenapparatuur voor het transport, wat vooral een uitdaging is voor de *last-mile* logistiek (Azimi et al., 2017). Wanneer gekoelde vrachtwagens niet beschikbaar of niet geschikt zijn, kunnen *vaccine carriers* en koelboxen worden gebruikt om vaccins tijdens het transport koud te houden. *Vaccine carriers* kunnen gebruikt worden om een kleine hoeveelheid vaccins, meestal tot drie liter vaccins, voor een beperkte tijd van enkele uren te vervoeren (Erdogan et al., 2017). Koelboxen hebben relatief veel opslagruimte, 20 tot 30 liter vaccins, en kunnen de gewenste temperatuur enkele dagen aanhouden (Chen et al., 2013). Koelboxen worden daarom doorgaans gebruikt voor langere afstanden, terwijl *vaccine carriers* meestal worden gebruikt wanneer de vaccindistributie gebeurt via openbaar vervoer, motorfietsen, fietsen of te voet (Comes et al., 2018). Hoewel het transport van de vaccins voornamelijk verticaal tussen niveaus plaatsvindt, wordt in geval van nood soms horizontale distributie tussen opslagfaciliteiten binnen hetzelfde niveau toegepast. Dit wil zeggen dat

wanneer er een vaccin *stock-out* is, apparatuurstoring of langdurige stroomuitval en het hogere (nationale) niveau niet in staat is om de getroffen faciliteit tijdig aan te vullen, dan kan horizontale aanvulling vanuit hetzelfde niveau een tijdelijke alternatieve oplossing zijn (De Boeck et al., 2020).

2.2.3.4. Toediening van vaccins in ontwikkelingslanden

De allerlaatste stap binnen de vaccin supply chain is de feitelijke vaccinatie. Toediening van vaccins kan gebeuren tijdens reguliere immunisatiesessies, tijdens *outreach*-acties of tijdens immunisatiecampagnes. Reguliere immunisatie vindt het hele jaar door plaats in zorginstellingen (Karp et al., 2015). Voor sommige patiënten kan het moeilijk zijn om deze faciliteiten te bereiken, door lange reisafstanden te voet, of moeilijkheden met het veroorloven van een ticket voor publiek transport (van den Ent et al., 2017). Om patiënten in afgelegen gebieden te vaccineren worden daarom *outreach*-acties ondernomen door gezondheidswerkers (Dhamodharan et al., 2012; Kaufmann et al., 2011). Het plannen van *outreach*-acties bevat het beslissen waar en wanneer een actie moet ondernomen worden en welke vaccins er toegediend zullen worden. Naast reguliere immunisatie en *outreach*-sessies worden aanvullende immunisatieactiviteiten uitgevoerd in de vorm van massale immunisatiecampagnes. Deze intensieve, kortstondige en gerichte campagnes proberen mensen te vaccineren die niet bereikt werden door middel van de reguliere immunisatie- of *outreach*-acties (Gandhi et al., 2014; Kaucley et al., 2015). Een overzicht van deze drie manieren van toediening wordt weergegeven op Figuur 8.



Figuur 8: Toediening van vaccinaties op drie manieren (herwerkt van De Boeck et al., 2020).

Om de toediening succesvol af te ronden, moeten verschillende componenten tegelijkertijd aanwezig zijn: de patiënt, het vaccin, de zorgverlener en noodzakelijk aanvullend materiaal zoals spuitjes en naalden. Ten eerste moet de patiënt op de immunisatiesessie opdagen. De vraag naar vaccins is

vaak moeilijk te voorspellen, omdat deze afhangt van verschillende factoren waaronder seizoensinvloeden, populatiemigratie en de perceptie van de gemeenschap over de veiligheid van vaccins (Aina et al., 2017; Hsiao et al., 2017). Zo kan slecht weer patiënten ervan weerhouden om naar de gezondheidsinstelling te reizen. Bovendien moeten patiënten voor verschillende vaccins meerdere keren naar de gezondheidsinstelling terugkeren om volledige immunisatie te bekomen (Arya et al., 2016; Chen et al., 2014). Deze vereiste meervoudige bezoeken resulteren vaak in hoge uitvalpercentages (De Boeck et al., 2020). Ten tweede moet het vaccin zelf beschikbaar zijn. Helaas komen *stock-outs* bij de gezondheidsinstellingen nog steeds voor. Ten derde moet een voldoende geschoolde gezondheidswerker aanwezig zijn, aangezien de toediening van vaccins meestal door middel van injectie gebeurt (Arya et al., 2016). Aangezien het aantal gekwalificeerde gezondheidswerkers in een instelling vaak beperkt is, kan het gebeuren dat een zorginstelling moet sluiten omdat de gekwalificeerde gezondheidswerkers een *outreach*-actie aan het uitvoeren zijn of vaccins ophalen bij een hoger level in de vaccin supply chain (Aina et al., 2017; Sarley et al., 2017). Zoals eerder aangehaald staan gezondheidswerkers vaak ook nog in voor het beheer van de vaccinvoorraden als bijkomende taak. Dit vermindert de tijd die ze aan het toedienen van vaccins kunnen wijden. Tenslotte kunnen aanvullende middelen nodig zijn zoals spuiten en naalden. In sommige gevallen zijn de distributieketens van vaccins en aanvullende materialen opgesplitst omdat deze aanvullende materialen niet altijd gekoeld bewaard moeten worden (Mvundra et al., 2015). Hoewel het scheiden van deze distributieketens waardevolle koudeketenruimte vrijmaakt, verhoogt het ook het risico op gemiste vaccinatiemogelijkheden (Guillermet et al., 2015). Een succesvolle vaccinatie kan dus alleen plaatsvinden als al deze componenten tegelijkertijd aanwezig zijn. Dit impliceert het belang van elk van hen, aangezien de afwezigheid van één enkel component onmiddellijk resulteert in gemiste vaccinatiekansen (De Boeck et al., 2020).

2.3. Opportuniteiten en uitdagingen voor de vaccin supply chain

Gezien de focus in deze literatuurstudie voornamelijk op het distributieketen subsysteem ligt van de vaccin supply chain, zal in deze sectie ook grotendeels de focus liggen op de opportuniteiten en uitdagingen die daarbij komen kijken. De opportuniteiten en uitdagingen worden besproken in kader van de processen van de supply chain waarin ze zich voordoen.

2.3.1. Productie van vaccins

Vaccins zijn erg temperatuurgevoelig. En het is net die temperatuurgevoeligheid die de vaccin supply chain zo ingewikkeld maakt. Het opzetten van een koudeketen brengt verschillende uitdagingen en problemen met zich mee, zoals in eerdere secties reeds besproken werd. Een oplossing voor deze temperatuurgevoeligheid is het thermostabiël maken van vaccins (Lee et al., 2012; Kristensen et al., 2016). Hierdoor kan de noodzaak van een koudeketen en koudeketenapparatuur gedeeltelijk of zelfs volledig worden weggenomen (De Boeck et al., 2020). Het stockeren en transporteren van vaccins in gekoelde omgevingen wordt steeds belangrijker door de introductie van nieuwe en duurdere vaccins die risico lopen op schade door blootstelling aan hitte (Kristensen et al., 2016). Thermostabiliteit zou de vaccindekking kunnen vergroten door opslag mogelijk te maken in faciliteiten zonder koudeketenapparatuur en door het vermijden van toediening van vaccins met een

verminderde werkzaamheid veroorzaakt door blootstelling aan hitte of bevriezing (Karp et al., 2015). Zelfs het thermostabielen maken van slechts een deel van de bestaande vaccins kan van grote waarde zijn, omdat dit de knelpunten in de koudeketenopslag en -transport in de vaccin distributieketen kan verlichten (Lee et al., 2015). Het thermostabielen maken van vaccins, zelfs voor korte periodes zou een enorme flexibiliteit met zich meebrengen tijdens *outreach*-acties of mochten koudeketenonderbrekingen zich voordoen (Kristensen et al., 2016). Optimisme over de waarde van verhoogde thermostabiliteit van vaccins bracht de Bill & Melinda Gates Foundation en de wereldwijde volksgezondheidsgemeenschappen in het algemeen ertoe grote investeringen te doen in het verbeteren van de thermostabiliteit van vaccins. Deze investeringen hebben geleid tot een aantal voordelen, waaronder de ontwikkeling van nieuwe technologieën voor bevroeringsbescherming. Maar tot op heden hebben deze investeringen niet geleid tot de ontwikkeling en toepassing van enig commercieel vaccinproduct met verbeterde thermostabiliteit (Karp et al., 2015).

Thermostabiliteit van vaccins is een droom voor de toekomst. Het is nog wachten op de technologie, de technieken en het onderzoek die deze uitdaging kunnen waarmaken.

2.3.2. Opslag van vaccins

Een uitdaging waar opslagfaciliteiten mee te maken hebben is een beperkte opslagcapaciteit die soms moet worden gedeeld door vaccins en andere temperatuurgevoelige producten zoals medicijnen (Lee et al., 2011). Wanneer deze capaciteit niet goed wordt beheerd, kan dit leiden tot verspilling van vaccins. Dit is bijvoorbeeld het geval wanneer een levering van vaccins bij de faciliteit aankomt en er geen gekoelde opslagruimte beschikbaar is (Ashok et al., 2017). De opslagvereisten kunnen aanzienlijk variëren tussen verschillende vaccins en zijn sterk afhankelijk van kenmerken zoals verpakking, aantal doses per flacon en het aantal vereiste doses per persoon (Chen et al., 2015; Lee et al., 2011). Deze karakteristieken worden vaak al bepaald in de onderzoeks- en ontwikkelingsfase (Decouttere et al., 2015). Momenteel variëren de individuele flacons met vaccins en de verpakking van hun componenten aanzienlijk in lengte, breedte en hoogte. Dit komt omdat de verpakkingsgrootte van het vaccin bepaald wordt door de afmetingen van zowel individuele cilindrische injectieflacons (die elke één of meerdere doses vaccin bevatten) als rechthoekige binnenverpakkingen die doorgaans 10, 20, 50 of 100 injectieflacons van een bepaald vaccin kunnen bevatten. De variabiliteit van de afmetingen van de binnenverpakkingen en de flacons kunnen een efficiënte vaccindistributie belemmeren, omdat het een doeltreffende manier van de verpakking van koelkasten, koelboxen en transportmaterialen beperkt. In een beperkte koelcapaciteit kan inefficiënte verpakking ertoe leiden dat niet alle benodigde vaccins gestockeerd kunnen worden (Norman et al., 2015). Het toepassen van een modulair verpakkingssysteem, waarbij de afmetingen van de flacon en verpakking consistent zijn tussen verschillende vaccins, verhoogt de opslagefficiëntie van opslagapparatuur zoals koelkasten en koelcellen (Norman et al., 2015). De standaardisatie van verpakkingen heeft als voordeel dat de handeling voor het personeel veel eenvoudiger wordt, aangezien vaccins gemakkelijker kunnen worden in- en uitgepakt en de benodigde gekoelde ruimte makkelijker kan worden ingeschat. Door gestandaardiseerde verpakkingen te gebruiken kan een hogere pakkingsdichtheid bekomen worden tijdens transport en stockage. Dit wil zeggen dat er meer vaccins in dezelfde gekoelde ruimte opgeslagen kunnen worden.

Het modulaire verpakkingssysteem zorgt ervoor dat vaccins kunnen gestapeld worden. Het is niet langer nodig om allerlei ingewikkelde oriëntaties en geometrische configuraties te onderzoeken voor de verschillende vaccins. Zo kan een hoge verpakkingsefficiëntie worden bereikt met weinig inspanning of speciale expertise. Dit is een enorm voordeel vanuit praktisch oogpunt, omdat het personeel op deze manier geen speciale training meer nodig heeft om ervoor te zorgen dat de geplande vaccinleveringen efficiënt gekoeld kunnen worden. Ook wordt het bijhouden van stock gemakkelijker, omdat de binnenverpakkingen uniforme aantallen hebben. Bijkomend, wanneer alle binnenverpakkingen dezelfde afmetingen hebben, kunnen koelapparaten (koelkasten, koelcellen, koelboxen) zo ontworpen worden dat ze de meest efficiënte dimensies hebben om die binnenverpakkingen in te stockeren. Uiteindelijk zou dit een eenvoudige manier zijn om vaccindekking wereldwijd te vergroten (Norman et al., 2015). Dit is een opportuniteit waar de gezondheidsautoriteiten wereldwijd zich gezamenlijk voor in kunnen zetten, samen met de producenten van vaccins. Een andere mogelijke oplossing voor de beperkte opslagcapaciteit is het ontwikkelen van gebundelde vaccins die meerdere vaccins in één injectie combineren, zoals het mazelen-bof-rubellavaccin (Shittu et al., 2016). Een combinatie van deze twee opportuniteiten, gebundelde vaccins in een gestandaardiseerde verpakking, zou een enorme stap vooruit zijn binnen de vaccin supply chain en een oplossing kunnen bieden voor de beperkte opslagcapaciteit.

2.3.3. Transport van vaccins

Het transport van vaccins tussen levels in de supply chain kan door verschillende transportmodi gedaan worden. Tussen hogere levels wordt vaak gekozen voor het vervoer van vaccins door vliegtuigen of gekoelde trucks. Op de lagere niveaus hangt de vervoerswijze die de voorkeur heeft vooral af van de toestand van de wegen en de bereikbaarheid van de faciliteiten. De meest gebruikte vervoersmodi op die niveaus zijn gekoelde en niet-gekoelde trucks, publiek transport bijvoorbeeld via bussen, trams of andere publieke vervoersmiddelen, wagens, motorfietsen, fietsen en het te voet dragen van vaccins. Door transportonderbrekingen, ten gevolge van onder andere slechte wegomstandigheden, de eventuele plundering van voertuigen en een verscheidenheid aan voertuigproblemen, is de transportduur onbetrouwbaar en kunnen afgelegen gebieden moeilijk te bereiken zijn. Dit geldt zeker voor de *last-mile* distributie. Een nieuwe manier van transport die momenteel onderzocht wordt, is het gebruik van drones om vaccins te leveren. Hoewel drones niet lijden onder veel van de eerder genoemde verstoringen van het wegvervoer, brengen ze andere uitdagingen met zich mee, waaronder de perceptie en acceptatie van de gemeenschap, regelgevingskwesties en onderhoud waar gespecialiseerd personeel voor nodig is. Drones zouden de *last-mile* uitdagingen kunnen oplossen, en de uitdagingen van effectiviteit, efficiëntie en tijdigheid in de koudeketen aangaan met gegarandeerde levering van vaccins in minuten, ongeacht de staat van de wegen (Markoff, 2016). Het idee van het inzetten van drones gaat zelfs verder dan het transport tussen levels. Technologie-optimisten stellen zich voor dat een gezondheidsmedewerker (in de laatste lijn) op het moment van nood het dichtstbijzijnde stockagepunt belt met exacte vereisten. De drone levert vervolgens precies wat nodig is, patiënten worden behandeld, verspilling wordt op die manier vermeden en er is geen giswerk qua voorraadvereisten in die *last-mile* vaccinatieposten. Het potentieel voor drones brengt besparingen met zich mee op vlak van de inventaris van lokale klinieken en verhoogt de capaciteit van de gezondheidszorg. Minimale voorraadniveaus verminderen

verspilling door verkeerde, overstockte of vervallen vaccins, wat leidt tot lagere kosten. Cargo-drones zijn veelbelovend om systemen snel reagerend te maken in plaats van voorspelbaar. Dit is vooral belangrijk voor cold chains, waar de opslag vaak grote investeringen vereist, en transport snel dient te gebeuren om ervoor te waken dat vaccins koel blijven (Comes et al., 2018). Er is echter nog maar weinig academische literatuur die focust op het gebruik van drones, vooral in cold chain omgevingen. De bestaande literatuur focust zich vooral op technische studies of drones worden slechts oppervlakkig genoemd als een oplossing voor logistieke uitdagingen tijdens rampen. Er zijn weinig academische studies die specifiek focussen op het gebruik van drones in vaccin supply chains, of in dichtbevolkte stedelijke gebieden (Comes et al., 2018). Er is dus een nood aan verdere onderzoeken over het gebruik en de impact van drones in vaccin supply chains vanuit een logistiek en operationeel onderzoeksperspectief (De Boeck et al., 2020). Daarnaast kan er ook opgemerkt worden dat drones een vrij nieuwe en dure technologie zijn. Deze technologie is nog steeds onderhevig aan nieuwe ontwikkelingen die elkaar in sneltempo opvolgen, waardoor de bestaande technologie snel verouderd.

2.3.4. Toediening van vaccins

De laatste stap binnen de vaccin supply chain is de toediening van het vaccin aan de eindontvanger. Om tot een succesvolle vaccinatie te komen zijn er drie elementen die tegelijkertijd aanwezig dienen te zijn: de patiënt, het vaccin en de gezondheidsmedewerker die het vaccin toedient. Er moet een voldoende geschoolde gezondheidsmedewerker (e.g. verpleger) aanwezig zijn, omdat de toediening van vaccins meestal door middel van injectie gebeurt (Arya et al., 2016). Aangezien het aantal gekwalificeerde gezondheidsmedewerkers in een faciliteit vaak beperkt is, kan het gebeuren dat een zorgfaciliteit moet sluiten omdat de gekwalificeerde gezondheidsmedewerkers een *outreach*-actie uitvoeren of vaccins ophalen in een distributiepoint van een hoger level in de supply chain. Verder zijn het ook vaak de gezondheidsmedewerkers die de vaccinvoorraden moeten controleren als bijkomende taak, wat de tijd beperkt die ze beschikbaar zijn om vaccins toe te dienen. Een opportuniteit hier is het onderzoeken van alternatieve toedieningsmethodes voor vaccins. Er wordt onderzoek gedaan naar alternatieve toedieningsmethoden die de vaardigheden die nodig zijn om vaccins toe te dienen verminderen, en daarmee de pool van in aanmerking komende personen die kunnen vaccineren vergroten. Voorbeelden hiervan zijn compacte, gevulde en automatische vaccinatie apparaten (Guillermet et al., 2015) en micronaaldpleisters (Arya et al., 2016). De automatische vaccinatie apparaten zouden de veiligheid van vaccineren vergroten. Ze zijn veiliger omdat ze niet hervulbaar zijn en ze voorkomen de blootstelling van naalden en vaccins tijdens de voorbereiding van de vaccinatie. De voorbereiding is ook eenvoudiger dan de standaard vaccins (flacons waaruit het vaccin opgetrokken moet worden in spuitjes) en dit kan de tijd voor gezondheidsmedewerkers en ondersteunende *staff* verminderen (Guillermet et al., 2015). Micronaaldpleisters zijn pleisters met een reeks naalden ter grootte van een micron op een zelfklevende achterkant. Ze zijn ontwikkeld om te worden gebruikt voor het afleveren van vaccins op de huid. De micronaaldpleisters kunnen makkelijk en pijnloos worden aangebracht door ze tegen de huid te drukken. De pleisters zijn voor eenmalig gebruik ontworpen en zijn makkelijk toe te dienen. Verder hebben ze een kleiner formaat (dan de standaard flacons en spuitjes) om opslag, transport en afvalverwijdering te vereenvoudigen. Micronaaldpleisters hebben het voordeel van dosisbesparing en thermostabiliteit (Arya et al., 2016). Een andere manier van toediening bestaat

uit het vermijden van het gebruik van naalden, zoals bijvoorbeeld door het toedienen van orale vaccins (zoals bij het orale polio vaccin) (De Boeck et al., 2020). Inzetten op alternatieve toedieningsmethoden is een mooie opportuniteit binnen de supply chain van vaccins. De bestaande methodes verder verspreiden en uitbouwen is een uitdaging waar in de toekomst meer op ingespeeld kan worden, net als onderzoek naar andere alternatieven (De Boeck et al., 2020).

3. Empirische studie

In dit hoofdstuk worden de bevindingen uit drie interviews met respondenten die kennis hebben over de supply chain van vaccins gerapporteerd. Voor ieder interview werd een vragenlijst opgesteld waarin zowel open als gesloten vragen opgenomen werden. Deze vragenlijsten zijn terug te vinden in de bijlagen van deze masterproef.

De interviews werden afgenomen met het oog op het aftoetsen van de inzichten uit de literatuurstudie met de realiteit. Het doel van de interviews is te achterhalen of de problemen, opportuniteiten en uitdagingen die besproken worden in de literatuurstudie zich ook stellen in de realiteit zoals deze zich nu voordoet (e.g. COVID-19). Omdat de onderzochte literatuur zich grotendeels focust op ontwikkelingslanden wordt ook nagegaan hoe de problemen, opportuniteiten en uitdagingen zich hier, in de westerse wereld, manifesteren. Daarnaast wordt vaak teruggekoppeld naar de actuele situatie en werd COVID-19 meermaals aangehaald om de empirische studie te staven.

De volgende respondenten werden bevestigd in kader van de empirische studie. Prof. dr. Nico Vandaele, professor of operations research and operations management aan de KU Leuven, werd gevraagd om een academisch perspectief te bieden op het onderzoekstopic van deze masterproef. Prof. dr. Vandaele is werkzaam in verschillende onderzoeksprojecten met betrekking tot de supply chain van vaccins waaronder 'Duurzaam ontwerp van immunizatiesystemen in sub-Sahara Afrika', 'Ontwikkeling van een COVAXX voorzieningssysteem' en 'Pandemische paraatheid'. Daarnaast is prof. dr. Vandaele (co)auteur van verschillende academische artikels op het gebied van immunisatieketens. Enkel van zijn artikels werden opgenomen in de literatuurstudie van deze masterproef waaronder 'Vaccine distribution chains in low- and middle-income countries: A literature review' en 'The Vaccine Supply Chain Multathlon: The Reconciliation of Technology, Economy and Access to Medicines'. Een volledige lijst van onderzoeksprojecten en publicaties van prof. dr. Vandaele is te raadplegen via <https://www.kuleuven.be/wieiswie/nl/person/00003993>. Mevrouw Olivia Spaas, manager operations LLP Pharma vanuit H. Essers werd gevraagd om een inzicht te bieden op het onderzoekstopic vanuit het perspectief van een logistiek dienstverlener binnen de supply chain van vaccins. Tot slot werd meneer Eddy Weygaerts geïnterviewd. Mr. Weygaerts is werkzaam binnen Pfizer als senior manager logistic delivery. Hij werd gevraagd om een perspectief te bieden op het onderzoekstopic vanuit het producentenstandpunt met een focus op de logistieke aspecten waarmee de producent te maken krijgt binnen de supply chain van vaccins. Deze drie perspectieven zullen in de volgende paragrafen afgetoetst worden aan de onderzochte literatuur om zo na te gaan of de problemen en uitdagingen ondervonden in de realiteit overeenkomen met deze omschreven in de literatuur.

In de volgende secties zal gebruik gemaakt worden van de volgende omschrijvingen om de respondenten aan te duiden:

- Academisch perspectief: dit verwijst naar het interview met prof. dr. Nico Vandaele
- Producentenperspectief: dit verwijst naar het interview met mr. Eddy Weygaerts van Pfizer
- Perspectief van een logistiek dienstverlener: dit verwijst naar het interview met mevr. Olivia Spaas van H. Essers/ Intramar

In de literatuurstudie werd de supply chain van vaccins opgedeeld in onderzoek en ontwikkeling, productie en distributie. Deze opdeling wordt ook in de volgende secties aangehouden. Daarnaast wordt aandacht besteed aan de beslissingsproblemen en opportuniteiten en uitdagingen zoals die ervaren worden in de realiteit. In de empirische studie worden de meest opmerkelijke gelijkenissen en verschillen besproken tussen wat er in de literatuur beschreven staat en wat er in realiteit ondervonden wordt binnen de supply chain van vaccins. Ook bijkomende informatie die niet behandeld werd in de literatuurstudie, maar wel aangehaald werd in de interviews zal hier vermeld worden.

3.1. Onderzoek en ontwikkeling

Zoals in sectie 2.1.1 van de literatuurstudie beschreven staat, bestaat het stadium van onderzoek en ontwikkeling binnen de supply chain van vaccins uit verschillende fasen. Iedere fase heeft zijn eigen doorlooptijd, waarna de gemiddelde tijd voor de ontwikkeling van een vaccin tot 10 jaar kan oplopen. In de bevraging vanuit academisch perspectief werd dit ook aangehaald. Om met een actueel voorbeeld de onderzoeks-, ontwikkelings- en productiefase van een vaccin te doorlopen, wordt gebruik gemaakt van de COVID-19 vaccins. Heel wat vaccins werden ontwikkeld in labo's aan universiteiten, die een vrij beperkte schaal hebben om verschillende formules te ontwikkelen en onderzoeken. Er zijn meer dan tweehonderd COVID-19 vaccins ontwikkeld (De Tijd, 2020), sommigen daarvan zitten nog altijd in het O & O stadium, en anderen zijn al goedgekeurd.

3.2. Productie

In de bevraging vanuit academisch perspectief wordt beschreven dat de volgende stap in de supply chain van vaccins de omvorming is van een onderzoeksomgeving naar een productieomgeving. Dit betekent een eerste batch van het vaccin proefdraaien op een bioreactor van een normale grootte. Als dat lukt, dan kan verder opgeschaald worden naar grotere schaal, op grotere reactoren. Bij die opschaling worden de eerste uitdagingen duidelijk. Als je weet dat de volumes voor de COVID-19 vaccins enorm hoog liggen, gaande van enkele honderd duizenden naar miljarden dosissen, dan is de investering in productieapparatuur een logische eerste stap. Dit is vaak heel specifieke of op maat gemaakte apparatuur die niet altijd meteen voorhanden is. Een opschaling in apparatuur is één zaak, maar een opschaling in human resources blijkt vaak een pijnpunt te zijn. Je moet natuurlijk de aangewezen personen vinden die opgeleid zijn om met die apparatuur en producten te werken, en net dat is een grote *bottleneck* in het proces. Een volgende uitdaging in deze fase is het vinden van geschikte leveranciers, op korte tijd of zelfs over een langere periode. Zo benoemt prof. dr. Vandaele onder andere problemen met de aanlevering van glasproducten, zoals flacons, en *bags*. Deze flacons

bestaan uit een speciaal soort glas dat chemisch inert is, wat betekent dat het glas niet reageert op de stoffen waarmee de flacons gevuld worden, en bestand is tegen temperatuursveranderingen (Balfour, 2021). *Bags* zijn zakken waarin het vaccinproduct tussen de productiefasen gestockeerd wordt. Zo kan de bioreactor vrijgemaakt worden en kan aan een volgende batch begonnen worden. Wanneer de vaccins geproduceerd zijn vormen verschillende regularisaties en beperkingen een volgende uitdaging. Niet elk land, of elk continent, legt dezelfde kwaliteits- en veiligheidsvereisten op. In de bevraging vanuit academisch perspectief werd volgend voorbeeld gegeven. Een vaccin, of een vaccincomponent, geproduceerd in India of China heeft misschien niet de goedkeuring voor gebruik binnen de Europese Unie en omgekeerd. Deze verschillen in vereisten leggen een bijkomende moeilijkheidsgraad op het proces. Zoals reeds vernoemd werd, kan het tot tien jaar duren om een vaccin te ontwikkelen. Het meest opmerkelijke hier is natuurlijk de snelheid waarmee de COVID-19 vaccins ontwikkeld en geproduceerd zijn als we dit vergelijken met de standaard doorlooptijd van andere vaccins zoals beschreven in 2.1.1. Vanuit de academische bevraging blijkt dat dit mogelijk was omdat in iedere fase zo vroeg mogelijk stalen genomen werden. In plaats van de doorloop van iedere fase in het onderzoeksproces volledig af te wachten werden er op de vroegst mogelijke momenten stalen afgenomen en gecultiveerd in de labo's. Zo kon er sneller gekeken worden of die specifieke batch goed was om door te stromen naar de volgende fase, of dat een batch niet goed was en meteen verwijderd kan worden om zo aan een volgende batch te kunnen starten. Dit werd bij iedere fase gedaan om het signaal van een goede of slechte batch zo snel mogelijk terug te koppelen naar de productie en een snellere doorstroom te garanderen. Prof. dr. Vandaele stelde een verdeling van 30/70 voorop in het proces, van grondstoffen tot een afgevuuld flacon. Dit wil zeggen dat er maar 30 procent van de tijd handelingen gesteld worden gerelateerd aan de productie van een vaccin en dat 70 procent van de tijd besteed wordt aan wachten. Deze 70 procent bestaat doorgaans uit het wachten op kwaliteits- en veiligheidscontroles. Ook hier zagen we bij de COVID-19 vaccins een versnelling in het proces. Vanuit het academisch perspectief wordt dit verklaard door de urgentie van de situatie. De gezondheidsautoriteiten hebben voorrang gegeven aan de COVID-19 dossiers, waardoor zij meteen behandeld werden en geen wachttijden hadden.

3.3. Distributie

De wereldproductie van vaccins is geconcentreerd in bepaalde regio's en continenten zoals de Europese Unie, India, China en de Verenigde Staten (Guetta-Jeanrenaud et al., 2021). Dat maakt dat de meeste van de geproduceerde batches meestal niet voor de lokale markt bestemd zijn, maar over de hele wereld moeten vervoerd worden. Uit de bevraging vanuit het academische perspectief blijkt dat de globale supply chain te kampen krijgt met enkele uitdagingen. Zo kan niet iedere batch vrij uitgestuurd worden. Specifieke batches en stocks zijn door bepaalde landen en organisaties gecontroleerd en kunnen dus ook enkel naar die landen gedistribueerd worden. In het interview met prof. dr. Vandaele werd volgend simplistisch voorbeeld beschreven. Stel dat er een stock met vaccins klaarstaat voor Frankrijk. Frankrijk heeft deze niet meteen nodig, terwijl Nederland tekorten heeft aan die vaccins. Omdat de procedures en goedkeuring voor Frankrijk en Nederland verschillen kunnen die vaccins niet zomaar uitgeleverd worden aan Nederland. Wanneer de juiste batches voor de juiste landen klaarstaan, kan de doorstroom naar het distributieketen subsysteem, zoals beschreven in 2.1.3, van start gaan. In het interview vanuit academisch perspectief werd dezelfde

doorloop aangehouden als in Figuur 1. De vaccins worden verstuurd naar de nationale voorraad van een land, vaak is dit de nationale luchthaven waar de vaccins toekomen. Van daaruit begint de nationale distributie waarbij de vaccins doorstromen naar regionale voorraad (e.g. provincies), en vervolgens naar de lokale voorraad (e.g. districten, dorpen) waarna het bij de eindontvanger toegediend wordt in vaccinatiepunten. In die nationale, regionale en lokale voorraden worden verschillende vaccins gestockeerd en die kunnen verschillende kenmerken hebben. Er zijn vaccins die heel koud bewaard moeten worden, in diepvriezers van bijvoorbeeld $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ of $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, anderen kunnen in koelkasten bewaard worden tussen $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ en $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Sommige vaccins moeten meteen toegediend worden wanneer ze uit de vriezer gehaald worden, anderen kunnen nog maanden in de koelkast bewaard worden. Dit verschilt van vaccin tot vaccin, en hier moet natuurlijk rekening mee gehouden worden bij de opslag ervan. Ook zullen vele landen aan aankoopspreading doen bij verschillende leveranciers, zelfs voor dezelfde soort vaccins. Dit om het risico te spreiden dat wanneer een grote batch van een bepaalde leverancier afgekeurd wordt, er nog steeds aangeleverd kan worden door een andere leverancier en *stock-outs* vermeden kunnen worden. Een ander aspect waarmee rekening gehouden moet worden is de verpakking van de vaccins. Sommigen vaccins worden in flacons van vijf dosissen aangeleverd, anderen in flacons van tien of twintig dosissen. Die flacons kunnen een ander volume hebben, of de verpakking kan verschillen. Dit komt overeen met de problematiek besproken in sectie 2.3.2. Binnen de nationale distributieketen van de vaccin supply chain van een land moet ook rekening gehouden worden met de technische capaciteit. Dit is vooral in lage- en middeninkomenslanden het geval. Prof. dr. Vandaele stelde dat er in de meeste van die landen doorheen de jaren wel een technische capaciteit is opgebouwd. Deze bestaat vaak uit een grote kluwen aan leveranciers van alle denkbare soorten koelkasten, diepvriezers en koelboxen. Al deze toestellen moeten onderhouden worden, of gerepareerd bij defecten. Net omdat er zoveel leveranciers en soorten toestellen zijn die elk hun eigen onderhoudsvereisten en wisselstukken hebben, is het voor de lokale techniekers niet eenvoudig om dit te doen, wat de betrouwbaarheid van die toestellen niet ten goede komt. Vaak bevatten de voorraadfaciliteiten een mix van grote en kleine toestellen en verschilt het dus per locatie hoeveel voorraad gestockeerd kan worden. Uit de bevraging vanuit academisch perspectief blijkt dat het vaak niet geweten is in lage- en middeninkomenslanden hoeveel capaciteit een bepaalde locatie precies heeft. Wat het transport betreft tussen de verschillende niveaus in een ontwikkelingsland werd het volgende gezegd, "alles wat beweegt, wordt gebruikt". De transportopties kunnen dus gaan van publiek transport, tot trucks, fietsen of zelfs het te voet overbrengen van vaccins in kleine, gekoelde carriers. Daarnaast is de capaciteit om vaccins te kunnen bewaren en transporteren niet enkel afhankelijk van de equipment die voorhanden is, maar ook van de contextuele situatie. Dit gaat dan vooral over de weersomstandigheden en veiligheid. Er zijn nu eenmaal streken waar de veiligheid niet gegarandeerd kan worden en waar overvallen zich voordoen. Het aspect van het weer doet zich overal voor, en is niet enkel beperkt tot lage- en middeninkomenslanden. Zo kan de bereikbaarheid van bepaalde gebieden afnemen in het regenseizoen of in de winter.

Om enkele specifieke inzichten te verwerven in de distributieketen vanuit het producentenperspectief werd de heer Weygaerts, die werkzaam is binnen de logistieke afdeling van Pfizer, bevraagd. In het interview werd de distributieketen voor het bedrijf doorlopen vanaf het moment dat de vaccins, na productie, toekomen in het magazijn waar ze gestockeerd worden. In deze bevraging werd specifiek

gefocusd op de COVID-19 vaccins. Deze vaccins komen vanuit de productie in het magazijn toe in *softbox*-dozen, die eruit zien als pizzadozen. Iedere pizzadoos bevat 195 flacons van het vaccin. Deze dozen worden in het magazijn diepgevroren opgeslagen in diepvriezers. Afhankelijk van de orders die Pfizer ontvangt van haar klanten worden de vaccins daar verder verpakt in *shippers*. Een *shipper* is een doos met afmeting 60x30x30 die opgevuld kan worden met maximaal vijf pizzadozen. Deze wordt daarna afgevuld met droogijs om de vaccins diepgevroren te vervoeren. De planning voor het verpakken wordt opgemaakt aan de hand van de gevraagde leverdatum van de klant. Tussen het verpakken van de pizzadozen en de verscheping zit één dag tijd. Die dag wordt door de planningsafdeling ingepland omdat er gewerkt wordt met *real time monitors*. Iedere *shipper* bevat een *real time monitor* die de temperatuur en locatie weergeeft. Om er zeker van te zijn dat de monitors geconnecteerd zijn met de systemen van Pfizer wordt er een tijdsframe van één dag ingepland in de planning. Eens verzonden vanuit de plant is het moeilijk om nog iets aan te passen of te veranderen aan de *shippers* moest er zich een probleem voordoen met de monitor of de temperatuur. Pfizer verzorgt zelf geen eigen transport, wel monitoren zij alles 24/7 via de real time monitors in de dozen. Doordat de COVID-19 vaccins verpakt zijn in droogijs ondervinden zij relatief weinig invloed van buitenaf. De vaccins zijn beschermd door het droogijs dat zich op een temperatuur tussen -70°C en -90°C bevindt. De buitentemperatuur heeft enkel een invloed op de sublimatiegraad van het droogijs. Dit is de omzetting van droogijs van een vaste vorm in een gasvorm. Een hoge temperatuur van bijvoorbeeld 35°C zal ervoor zorgen dat die sublimatie sneller gebeurt dan bij een temperatuur van 20°C, maar dit gaat maar over enkelen procenten. De impact van de omgevingstemperatuur is daardoor relatief klein. De systemen van Pfizer houden die temperatuur, net als de locatie van de dozen in de gaten via monitors die toegevoegd worden aan iedere softbox. Voor de COVID-19 vaccins wordt ingezet op *just in time* zendingen. Er wordt gewerkt met logistieke dienstverleners die dit aanbieden via *express* leveringen en *overnight services* om een maximale *on time delivery* te garanderen. Er werd een hoge graad bereikt van co-operatie en commitment in de gehele supply chain van COVID-19 vaccins. Een voorbeeld dat mr. Weygaerts hierbij gaf is de samenwerking met douaneautoriteiten. Door de dringendheid van de situatie kregen de vaccins voorrang en konden ze meestal meteen in- of uitgeklaard worden, waar andere producten soms twee dagen ter plaatse staan te wachten op verwerking van de douaneformaliteiten. In de bevraging werd ook aangegeven dat deze specifieke supply chain niet eerder bestond binnen Pfizer. Het was voor hen de eerste keer dat er met lage temperaturen tussen -70°C en -90°C gewerkt werd. De toepassing van verpakking met droogijs en *real time monitoring* werd voor de eerste keer gebruikt. Voor andere vaccins werken zij ook met een planning volgens gevraagde leverdatum, maar deze vaccins worden niet verstuurd in droogijs. Deze vaccins worden in een verpakking van 5°C verstuurd zodat een temperatuur tussen 2°C en 8°C aangehouden blijft. Die verpakkingen zijn wel gevoeliger aan buitentemperaturen dan de verpakkingen die droogijs gebruiken.

Wanneer de vaccins op hun punt van aflevering aankomen, worden een aantal controles uitgevoerd. De temperatuur, beveiliging en eventuele schade wordt gecontroleerd door een intern kwaliteitsorgaan ter plaatse. Dit orgaan is verantwoordelijk voor de controle en het vrijgeven van de vaccins. Er wordt gecontroleerd of alle *shippers* nog steeds verzegeld zijn en er geen bewijzen zijn dat de zending geopend werd. De *shippers* kunnen dan uitgepakt worden. Na die controles moet het kwaliteitsorgaan beslissen of de zending wordt vrijgegeven of niet.

Voor specifieke inzichten in het transportaspect van de vaccin distributieketen werd mevr. Spaas bevestigd. Zij is werkzaam bij H. Essers, een logistiek dienstverlener die het transport voorziet voor verschillende vaccins van Pfizer, waaronder het COVID-19 vaccin. Binnen de pharma-industrie zijn de meeste zendingen die H. Essers uitvoert temperatuurgecontroleerd, en zeker bij vaccins. De meest voorkomende gekoelde transporten vallen binnen de temperatuurbereiken van 2°C tot 8°C en van 15°C tot 25°C. Hun vloot van gekoelde trucks en busjes bestaan uit temperatuurgecontroleerde thermowagens uitgerust met sensoren die te allen tijde de temperatuur monitoren. De trailers staan in verbinding met de temperatuur controletoren, die effectief opvolgt dat de gevraagde temperatuur in die trailers niet buiten het vereiste bereik ligt. Daarnaast staan de trailers ook in verbinding met de veiligheid controletoren, die de veiligheid en beveiliging van de trailers overziet. De veiligheidsvoorschriften voor vaccinvervoer bestaan eruit dat vanaf het moment dat de deuren van de trailers worden vergrendeld, deze ook verzegeld worden. Deze kunnen enkel vanop afstand geopend worden door de veiligheid controletoren. De chauffeur van de truck kan deze dus niet zelf openen. Naast beveiliging staat de controletoren ook in voor de veiligheid. Een voorbeeld dat werd aangehaald in de bevestiging zijn de rij- en rusttijden van chauffeurs. Wanneer een chauffeur rusttijd moet nemen, zal de controletoren deze instructie geven en ook aangeven naar welke dichtstbijzijnde high security parking de chauffeur mag rijden om uit te rusten. Ook wanneer de truck toekomt bij de eindbestemming zal de controletoren nog enkele checks doorlopen voordat de deuren van de trailer worden ontgrendeld.

H. Essers staat als logistiek dienstverlener voor Pfizer in voor de nationale distributie binnen België, maar ook voor de distributie van de COVID-19 vaccins naar verschillende landen binnen de Europese Unie . Voor die distributie naar andere Europese landen maakt H. Essers gebruik van standaard vrachtwagens. Binnen België leveren zij aan ziekenhuizen en vaccinatiecentra. Niet elk ziekenhuis of centrum is voorzien op leveringen met vrachtwagens. Daarom wordt vaak gebruik gemaakt van kleinere busjes. Al die vrachtwagens en busjes zijn temperatuurgecontroleerd zoals hierboven beschreven werd. De COVID-19 vaccins worden vervoerd in gekoeld transport met een temperatuurbereik van 15°C tot 25°C. Dit temperatuurbereik is ideaal in combinatie met de verpakkingen met droogijs. Op die manier blijft de sublimatiegraad van het droogijs beperkt. De controletoren volgt deze temperatuurvereisten strikt op. De zendingen met vaccins worden naast de standaard veiligheids- en beveiligingsprotocollen ook voorzien van een beveiligingsescorte. Dit wil zeggen dat er achter iedere vrachtwagen of busje nog een wagen rijdt voor extra veiligheid. De COVID-19 vaccins worden rechtstreeks bij de producent, zijnde Pfizer in Puurs, opgehaald. Daarna worden zij naar een *cross-dock* van H. Essers gebracht, waar de dozen gesorteerd worden per ziekenhuis of vaccinatiecentrum. De dozen worden per eindbestemming samen op paletten gezet waarna ze ingeladen worden. Daarna worden de deuren vergrendeld en verzegeld en kunnen de vaccins naar hun specifieke eindbestemmingen vertrekken. Bij aankomst wordt de verzegeling geïnspecteerd. Wanneer deze nog intact is, wordt verondersteld dat er niets gebeurd is met de lading. Wanneer de zegel gebroken is, kijkt de kwaliteitsmedewerker van Pfizer de zending na en beslist of de zending vrijgegeven wordt of niet. Voor internationale zendingen wordt gebruik gemaakt van vrachtwagens. H. Essers staat voor de internationale zendingen enkel in voor het transport van de producent tot bij het ontvangtpunt van het land van eindbestemming. Van daaruit neemt de nationale keten de distributie over. De beveiliging van die transporten verloopt hetzelfde als bij de

nationale zendingen. Andere vaccins worden meestal met een *passive packaging* verpakt zoals ijs. Dit heeft slechts een koeltijd van 72 uur. Die zendingen worden zo laat mogelijk uit de magazijnen gehaald en verpakt zodat er zoveel mogelijk van die 72 uur aan transport besteed kan worden. Voor de COVID-19 vaccins wordt gebruik gemaakt van droogijs. Die vaccins kunnen zes dagen in droogijs bewaard worden. H. Essers staat in voor het Europese transport, hun levertijden liggen momenteel lager dan zes dagen waardoor zij geen problemen ondervinden met de koudeketen. Ook plannen zij de transporten van de COVID-19 vaccins onder dubbele bezetting, dit wil zeggen dat er twee chauffeurs zijn die elkaar afwisselen. Zo wordt geen tijd verloren tijdens de rusttijden van de chauffeurs en zijn de vaccins sneller op hun eindbestemming.

De transportplanning van H. Essers begint met het toekomen van een order, een opdracht van Pfizer in dit geval. Wanneer het order is aangemaakt in het systeem wordt het doorgegeven aan de planningsafdeling. De planningsafdeling gaat na wanneer de zending opgehaald moet worden en wanneer deze op de eindbestemming dient afgeleverd te worden. Op basis daarvan gaat wordt een temperatuurgecontroleerd busje, met dubbele bemanning en beveiligingsescorte ingepland. Alle informatie wordt ook doorgegeven aan de klant, Pfizer. Informatie zoals de nummerplaat van het busje, het vergrendelingsnummer en namen van de chauffeurs en beveiligingsescorte worden doorgegeven. Daarnaast brengt de planningsafdeling ook de controletorens op de hoogte, zodat zij de zending kunnen opvolgen.

3.4. Beslissingsproblemen verbonden aan de vaccin supply chain

3.4.1. Locatie van vaccinvoorraden

In de literatuurstudie werden verschillende mogelijkheden besproken om de locatie van vaccinvoorraden te bepalen waarbij nationaal en regionaal twee mogelijke strategieën zijn. Vanuit de academische bevraging blijkt dat de strategie van regionale verdeling de meeste voorkeur geniet. Dit wordt aanzien als de meest flexibele strategie omdat verschillende landen voorzien kunnen worden van hun vaccins vanuit één distributiepunt. In realiteit wordt opgemerkt dat de meeste landen geen voorstander zijn van die strategie. Zij willen vaak hun eigen soevereiniteit bewaren en zelf instaan voor hun vaccinatievoorraden en vaccinatiestrategie. Daarnaast speelt ook de problematiek van de gezondheidsautoriteiten. Zo is een vaccin dat voor één bepaald land is goedgekeurd, misschien niet goedgekeurd voor het buurland. Dan mag dat vaccin niet zomaar over die landen verdeeld worden. Die problematiek maakt verdeling via regionale distributiecentra een stuk ingewikkelder.

De voorraadbepaling wordt vaak vanuit een push-methode gedaan op basis van het geboortecijfer. Uit het interview met prof. dr. Vandaele blijkt dat in ontwikkelingslanden dit vaak slechts een schatting is omdat er enkel oude cijfers beschikbaar zijn of helemaal geen registers bestaan. Op nationaal niveau kan ongeveer ingeschat worden hoeveel kinderen er zullen geboren worden. Omwille van migratiestromen of seizoensarbeid zijn is het echter moeilijk in te schatten waar die personen hun vaccins zullen komen halen. De uitdagingen met betrekking tot het schatten van de bevolking en de migratie zorgt er vaak voor dat er mismatches ontstaan. Dit wil zeggen dat er locaties zijn met overschotten aan vaccins, terwijl andere locaties net tekorten hebben. Doordat er

in ontwikkelingslanden geen, of slechts een beperkte graad van digitalisatie is, zijn de benodigde voorraden moeilijk in te schatten.

3.4.2. Allocatie van vaccins over de populatie

In het interview vanuit academisch perspectief werd aangehaald dat er twee soorten vaccins zijn die elk een aparte aanpak vereisen. De routinevaccinaties, zoals rubella, tetanus en hepatitis B, maar ook de vaccinatie tegen baarmoederhalskanker of herhalingsinenting zijn vaak leeftijdsgebonden. Bij dit soort vaccins wordt uiteraard de verdeling volgens leeftijd toegepast. In crisissituaties, of bij uitbreken van bepaalde infectiezieken, wordt er specifiek naar de situatie gekeken. Doet de uitbraak zich slechts in een bepaalde geografische regio voor, dan wordt er gekozen voor de verdeling volgens geografische locatie. Is de uitbraak geografisch verspreid, dan wordt er naar de kwetsbaarheid van de populaties gekeken en zal eerder geopteerd worden voor een verdeling volgens leeftijdsgroepen.

3.4.3. Distributie van vaccins

Uit de academische bevraging blijkt dat falende apparatuur nog een enorm probleem is in ontwikkelingslanden. Die landen hebben nood aan innovaties die duurzaam zijn, zowel op ecologisch als op technologisch vlak. Er is apparatuur nodig die goed is en die lang meegaat, waar een lange periode na aankoop wisselstukken voor beschikbaar zijn. De personen en techniekers die met die apparatuur moeten werken zouden voldoende opgeleid moeten worden in het gebruik en onderhoud ervan.

In de literatuurstudie werd het gebruik van drones aangehaald voor transport. Prof. dr. Vandaele plaatst hier enkele vraagtekens bij. De technologie van drones verandert enorm snel. Een drone van drie jaar oud, is nu 'oude' technologie die vervangen dient te worden door betere, duurzamere, snellere modellen. Dit helpt het distributieaspect, zeker in ontwikkelingslanden, niet vooruit. De vervanging ervan brengt een grote kost met zich mee. Daarnaast moeten de techniekers die instaan voor het onderhoud opnieuw opgeleid worden.

3.5. Opportuniteiten en uitdagingen

De heer Weygaerts haalde in het interview aan dat er voor Pfizer op het gebied van samenwerking nog opportuniteiten bestaan. Logistieke partners die het transport van vaccins uitvoeren werken vaak met subcontractors, die soms ook nog met subcontractors werken waardoor het soms moeilijk is te weten bij welke partij de goederen zich bevinden. De real time monitors zijn al een stap in de goede richting om als producent te weten waar de producten zijn. Een samenwerking tussen alle partijen binnen de supply chain, waarbij software op elkaar is afgestemd en data rechtstreeks kan doorstromen terug naar de producent is een opportuniteit waar naar de toekomst toe aan gewerkt moet worden. De implementatie van de real time monitors zal nog verder uitgebreid worden naar alle zendingen van Pfizer in plaats van enkel die met COVID-19 vaccins. Ook zal deze technologie in de toekomst nog nauwkeuriger worden (GPS). Door de impact van de COVID-19 pandemie ondervond de economie een dip. Er werd minder gereisd waardoor er ook minder vliegtuigen ingezet werden. Het was dan ook een grote uitdaging om de zendingen op hun eindbestemming te krijgen

omdat veel luchtvervoer trajecten niet meer werden uitgevoerd. Noodgedwongen werd er overgeschakeld naar zeevracht. Ook daar werden uitdagingen ondervonden. Zo is er voor het vervoer van vaccins nood aan gekoelde zeecontainers, waarvan er niet altijd genoeg beschikbaar waren.

Een uitdaging waar logistiek dienstverlener H. Essers mee te maken krijgt is het weer. Bij koude temperaturen merken ze dat de koelingsunits van de vrachtwagens en busjes soms moeite hebben om op te starten. Om dat op te lossen moeten ze naar een service centrum en dat kan moeilijkheden met zich meebrengen wanneer de geplande zendingen tijdsgevoelig zijn. Verder kan de tijdsplanning een gevoelig punt zijn. In de planning moet rekening gehouden worden met de rust- en rijtijden van de chauffeurs. Soms is het lang wachten bij de laadlocatie voor de lading van de zending kan gebeuren, waardoor die planning in het gedrang komt. Een volgende uitdaging is het vrijwaren van voldoende capaciteit. De leveringen van de COVID-19 vaccins werd opgestart op een moment dat de economie grotendeels stil lag en er maar weinig transportopdrachten waren. Nu begint de economie opnieuw te *boomen* en is het vrijwaren van voldoende capaciteit voor Pfizer-opdrachten een uitdaging. Vooral capaciteitsplanning bleek een probleem te zijn. Bij de opstart van de zendingen voor Pfizer had H. Essers 15 crews ter beschikking. Die hebben ze moeten verhogen, omdat ze op alle transporten voor de COVID-19 vaccins een dubbele bemanning inplannen. Omdat er ook geleverd wordt aan luchthavens moeten die crews en chauffeurs ook getraind zijn in air-cargo zendingen. Dit vereist een bijkomend certificaat, testen en screening omwille van de veiligheid. Daarnaast zijn de COVID-19 vaccins snel op de markt gekomen en is de productie ervan nog vrij onstabiel. Dit wil zeggen dat Pfizer niet exact op voorhand weet welke volumes ze zullen uitleveren. Ongeacht het volume dient H. Essers echter constant vrachtwagens ter beschikking te hebben die onmiddellijk kunnen vertrekken wanneer een batch vaccins vrijgegeven wordt omwille van de nood aan die vaccins. Dit zorgt momenteel voor plannings- en capaciteitsuitdagingen, maar dit zal verbeteren naarmate de productie stabiel wordt. In de ideale vaccin supply chain komt er een order binnen via een elektronische transfer en moet er niets manueel in het systeem ingegeven worden. Dat order is een *clean order*, dit wil zeggen dat alle informatie beschikbaar is en verder niets toegevoegd of uitgeklaard moet worden. Het order komt ook tijdig binnen, minstens 48 uur voor de zending opgepikt dient te worden. Deze informatie wordt volledig doorgegeven aan de planningsafdeling, die genoeg tijd heeft om een vrachtwagen te voorzien en in te plannen. Deze vrachtwagen komt vervolgens op tijd toe op de laadsite waar de goederen al klaar staan. Na het inladen van de goederen kan de truck meteen vertrekken en het transport tot op de eindbestemming volbrengen. Bij het toekomen op de lossite kan de zending onmiddellijk uitgeladen worden zonder wachttijden. Idealiter zijn alle stromen op elkaar afgestemd en is er nergens wachttijd. Afstemming van goederenstromen en een vlotte doorloop van communicatie is hier de grootste opportuniteit.

Enkele opportuniteiten die aangehaald werden door prof. dr. Vandaele zijn eerder toekomstdromen waar nog veel onderzoek naar gedaan kan worden. Een eerste is de temperatuurafhankelijkheid van vaccins. Mochten er productietechnieken voor vaccins ontdekt worden waarmee thermostabiele vaccins geproduceerd kunnen worden, dan zou dat de gehele supply chain van vaccins ten goede komen. De hele nood aan een koudeketen, met alle bijkomende problematieken zou dan komen te vervallen. Zo kan de keten op een duurzame manier verbeterd worden. De huidige technieken waarmee nieuwe vaccins ontwikkeld worden, waaronder de mRNA-vaccins, hebben zeer zware

koeling nodig, nog meer dan de standaardvaccins. Dit is net het tegenovergestelde van waar de vaccin supply chain nood aan heeft. Een andere opportuniteit zijn de toedieningstechnieken. Wanneer de vaccins in een andere vorm dan injectie toegediend zouden kunnen worden, dan zijn alle bijkomende materialen (spuitjes, naalden, mengstoffen, ...) niet meer nodig. Enkele voorbeelden van toedieningsmethoden die prof. dr. Vandaele aanhaalde, zoals orale vaccins en microneaaldpleisters werden in de literatuurstudie behandeld.

Een uitdaging waar de supply chain van vaccins altijd mee te maken zal hebben volgens Prof. dr. Vandaele is vaccintwijfel en -aarzeling. Ook hier in België hebben we dit gezien bij de COVID-19 vaccins, personen die niet opdagen. Dit is een grote uitdaging, omdat een vaccinatiegraad van 90% gehaald moet worden om groepsimmunitet te behalen. Drie factoren die meespelen in de vaccintwijfel zijn *confidence*, *convenience* en *complacency*. Confidence wijst op het vertrouwen in het vaccin. Convenience duidt op het gemak waarmee men op het vaccinatiepunt kan geraken, iets dat vooral speelt in ontwikkelingslanden Complacency staat voor zelfgenoegzaamheid. Denk hierbij aan de polio vaccins, er wordt wel eens gezegd dat er geen polio meer rondgaat, is die vaccinatie dan nog wel nodig? Zou ik het vaccin dan wel nemen?

3.6. Gelijkenissen en verschillen tussen literatuur en empirie

De literatuur- en empirische studie beschrijven grotendeels dezelfde doorloop van de supply chain van vaccins. In beide secties werden de fasen van ontwikkeling en onderzoek, productie en distributie besproken. Elke van deze fasen kent zijn eigen knelpunten en uitdagingen. Beide studies vullen elkaar aan en beschrijven dezelfde moeilijkheden in deze fasen. Zo werd de complexiteit van het onderzoeks-, ontwikkelings- en productieproces aangehaald. Het distributieluik van de supply chain kwam in zowel de literatuur- als de empirische studie uitgebreid aan bod.

In de onderzochte literatuur wordt de focus gelegd op de supply chain van vaccins in ontwikkelingslanden, specifiek de distributieketen. Hier werden drie grote beslissingsproblemen besproken, namelijk het bepalen van de locatie van vaccinvoorraden, het alloceren van die voorraden over de aanwezige populatie en problemen die zich voordoen bij de distributie van vaccins. In de empirische studie werden drie respondenten bevroegd, elk vanuit een ander perspectief in de supply chain van vaccins. Het academisch perspectief, het producentenperspectief en het perspectief van een logistiek dienstverlener boden elk inzichten in de vaccin keten. Het is op te merken dat de respondenten van de empirische studie spreken vanuit westers standpunt. Hierdoor werd in de interviews minder de focus gelegd op de beslissingsproblemen zoals die zich voordoen in de vaccin supply chain van ontwikkelingslanden.

Het zwaartepunt van beide studies ligt op het distributieaspect van de supply chain. In de literatuur maakte falende apparatuur en beperkte koelcapaciteit een groot deel uit van het onderzoek. In de empirische studie werd de focus gelegd op het transport van vaccins.

Wat de opportuniteiten en uitdagingen van de vaccin supply chain betreft kwamen dezelfde problemen en oplossingen aan bod in zowel de literatuurstudie als de empirische studie. Drones werden aangehaald als oplossing voor transportproblemen, standaardverpakkingen als oplossing

voor het capaciteitsprobleem en alternatieve toedieningsmethoden voor vaccins als oplossing voor de nood aan medisch personeel. De grootste uitdaging binnen de vaccin supply chain is de koudeketen die aangehouden moet worden. Dit legt van begin tot einde een grote druk op de supply chain. De oplossing die hiervoor meermaals aangehaald wordt, en de belangrijkste opportuniteit voor de toekomst, is het ontwikkelen van thermostabiele vaccins.

4. Conclusie

In deze sectie wordt een antwoord geformuleerd op de centrale onderzoeksvraag, die als volgt luidt: “Wat zijn de belangrijkste opportuniteiten en uitdagingen binnen de supply chain van vaccins?”. De deelvragen hierbij boden een leidraad voor de literatuur- en empirische studie waar inzichten verworven werden in de supply chain van vaccins.

Allereerst werd onderzocht hoe de supply chain van vaccins eruit ziet en uit welke processen en entiteiten deze bestaat. Zo kan een opsplitsing gemaakt worden tussen het productieketen subsysteem en het distributieketen subsysteem. Het productieketensubsysteem bestaat uit alle processen die zich bij de producent van vaccins voordoen. De supply chain begint met het onderzoek naar en de ontwikkeling van een vaccin. Dit stadium bestaat uit verschillende fases en kan tot tien jaar duren. Nadat het vaccin ontwikkeld is, getest op werkzaamheid en veiligheid én goedgekeurd is door de bevoegde gezondheidsautoriteiten kan overgegaan worden naar de productie ervan. Het productieproces van een vaccin kan vervolgens zes maanden tot twee jaar duren. Wanneer de vaccins uit het productieproces komen, worden ze klaargemaakt voor verzending. Het distributieketen subsysteem begint met de ontvangst van vaccins in de nationale voorraad van een land. Van daaruit stromen de vaccins door het nationale distributienetwerk naar de uiteindelijke eindontvanger. Zo’n distributienetwerk kan uit verschillende lagen bestaan zoals het nationale niveau, het regionale niveau en het lokale niveau waar de vaccins verdeeld worden door de lokale gezondheidsdiensten. Vaak houdt ieder niveau zijn eigen voorraden aan.

Vervolgens werd gefocust op de distributieketen van vaccins en meer specifiek op de beslissingsproblemen die zich stellen bij de distributie. Zo werd onderzocht welke beslissingen genomen moeten worden bij het bepalen van vaccinvoorraden, hoe de allocatie van vaccins over de populatie gebeurt en welke allocatiestrategieën er bestaan. Tenslotte werden de problemen bekeken die zich voordoen bij de distributie van vaccins. Deze werden onderverdeeld in hindernissen rond falende koudeketenapparatuur, problemen die zich stellen bij de opslag en het transport van vaccins en moeilijkheden die zich tijdens de toedieningsfase van vaccins voordoen.

De literatuurstudie van deze masterproef geeft aan in welke fases van de supply chain van vaccins er zich problemen voordoen, welke dit zijn en geeft ook een eerste aanzet tot oplossingen. In het praktijkonderzoek werd aan de hand van drie interviews (academisch, producent en logistiek dienstverlener perspectief) nagegaan of dezelfde uitdagingen zich stellen in realiteit en welke oplossingen hiervoor geboden worden. De focus ligt hier op het distributieketen subsysteem van de supply chain van vaccins. In de volgende alinea’s worden de belangrijkste opportuniteiten en uitdagingen binnen de supply chain van vaccins overlopen.

Het is belangrijk om te bepalen hoeveel opslagniveaus er nodig zijn in een land, alsook waar de opslagfaciliteiten voor ieder niveau het best gelokaliseerd kunnen worden. Uit de literatuurstudie kan geconcludeerd worden dat er geen perfect model bestaat om deze locatiebeslissingen te nemen. Ieder land, iedere regio is namelijk gebonden aan zijn specifieke infrastructuur en geografie. Er kan gebruik gemaakt worden van wachtrij- en simulatiemodellen, optimalisatiemodellen, kortste pad methoden, locatiemodellen, ziekteverspreidingsmodellen, etc. Een veel voorkomende conclusie op

het gebied van locatiebeslissingen is dat het weglaten van een level uit de supply chain de kosten kan verlagen en de beschikbaarheid van vaccins kan verhogen doordat de voorraden op die manier dichter bij de eindontvanger worden aangehouden.

Allocatiestrategieën voor vaccins dienen enkel te worden opgesteld wanneer vaccins schaars zijn, vooral tijdens onverwachte virusuitbraken. De regering of verantwoordelijke gezondheidsorganisaties van een land moeten dan bepalen op welke wijze de beschikbare vaccins zullen worden toegewezen aan de bevolking. De meest voorkomende strategieën zijn allocatie op basis van leeftijdsgroepen en op basis van geografische regio's. Ongeacht welke allocatiestrategie er wordt gekozen, is een toewijzing die het aantal infecties zo veel mogelijk beperkt altijd het streefdoel.

Een uitdaging waar opslagfaciliteiten mee te maken hebben is een beperkte opslagcapaciteit die vaak gedeeld moet worden door vaccins en andere temperatuurgevoelige producten zoals medicijnen. Wanneer deze capaciteit niet goed beheerd wordt, kan dit leiden tot verspilling van vaccins. Opslagvereisten kunnen aanzienlijk variëren tussen verschillende vaccins en zijn sterk afhankelijk van kenmerken zoals verpakking, aantal doses per flacon en het aantal vereiste doses per persoon. De variabiliteit van de afmetingen van de vaccinverpakkingen kunnen een efficiënte vaccindistributie belemmeren. Ze beperken een doeltreffende manier van opslag in koelkasten, koelboxen en transportmaterialen. De opportuniteit voor de toekomst ligt hier in het toepassen van een standaardisatie van verpakkingen voor vaccins. Dit werd zowel in de literatuur als in de bevraging uit de praktijk aangehaald als oplossing. De handeling voor het gezondheidspersoneel in opslagfaciliteiten kan zo vereenvoudigd worden en er kan een hogere pakkingsdichtheid bekomen worden tijdens transport en stockage. Een andere mogelijke oplossing voor de beperkte opslagcapaciteit is het ontwikkelen van gebundelde vaccins zoals die vandaag al bestaan voor het mazelen-bof-rubellavaccins.

Een andere uitdaging waar opslagfaciliteiten op stoten is falende koudeketenapparatuur. Vooral in ontwikkelingslanden bestaat de aanwezige koelingsapparatuur uit een samenraapsel van alle denkbare soorten koelkasten, diepvriezers en koelboxen. Al deze toestellen moeten onderhouden worden, of gerepareerd bij defecten. Vaak komen deze toestellen van verschillende leveranciers en heeft elk toestel zijn eigen onderhoudsvereisten en wisselstukken. Dit maakt het voor de lokale techniekers ingewikkeld om de apparatuur *up and running* te houden. In de literatuurstudie werd evaluatie van de koudeketenapparatuur aangehaald als mogelijke oplossing. Dit kan gebruikt worden om inzichten te krijgen in de oorzaken van faling. Een opportuniteit hier kan de standaardisatie van apparatuur zijn, of tenminste de onderdelen zodat het voor de techniekers makkelijker wordt om de apparatuur te onderhouden en herstellen.

Voor het transport van vaccins in ontwikkelingslanden wordt momenteel 'alles wat beweegt, gebruikt', om het in de woorden van prof. dr. Vandaele te zeggen. De vervoerswijze die de voorkeur heeft, hangt vooral af van de toestand van de wegen en de bereikbaarheid van de faciliteiten. De transportduur is vaak onbetrouwbaar door transportonderbrekingen ten gevolge van slechte wegomstandigheden, eventuele plunderingen, een verscheidenheid aan voertuigproblemen en moeilijke bereikbaarheid van afgelegen gebieden. Een nieuwe manier van transport die momenteel onderzocht wordt, is het gebruik van drones om vaccins te leveren. Op papier lijkt dit de ideale

oplossing. Drones lijden niet onder veel van de genoemde verstoringen van het wegvervoer, maar brengen andere uitdagingen met zich mee zoals perceptie en acceptatie van de gemeenschappen, regelgevingskwesties en gespecialiseerd onderhoud. Drones zouden de *last-mile* uitdagingen kunnen oplossen, en de uitdagingen van effectiviteit, efficiëntie en tijdigheid in de koudeketen aangaan met gegarandeerde levering van vaccins in minuten, ongeacht de staat van de wegen. Vanuit de empirische studie blijkt dat hier nog kritisch naar gekeken moet worden. De technologie rond drones is nog vrij recent en verandert heel snel.

De allerlaatste stap binnen de vaccin supply chain is de eigenlijke toediening van het vaccin aan de eindontvanger. Injectie is tot op heden de meest gebruikte vorm van toediening van vaccins. Dit dient te gebeuren door een medisch opgeleide gezondheidsmedewerker. Een opportuniteit hier is het onderzoeken van alternatieve toedieningsmethoden die de vaardigheden die nodig zijn om een vaccin toe te dienen, verminderen. Voorbeelden hiervan zijn compacte, voorgevulde en automatische spuitjes en microneaaldpleisters. Een andere manier van toediening bestaat uit het volledig vermijden van het gebruik van naalden, zoals door het toedienen van orale vaccins. Inzetten op dit alternatieve toedieningsmethodes is een opportuniteit die zowel in het literatuuronderzoek als in de empirische studie werd aangehaald.

Een volgende erg belangrijke opportuniteit bevindt zich helemaal in het begin van de supply chain van vaccins, bij het onderzoek en de ontwikkeling. Deze fase kan tot wel tien jaar in beslag nemen. Zoals we gezien hebben in de COVID-19 crisis, kan een snelle ontwikkeling van een vaccin een noodzaak zijn. Nieuwe technieken, zoals de mRNA-techniek, maken die snelle ontwikkeling mogelijk. Een nadeel van deze nieuwe techniek is dat de vaccins op zeer koude temperaturen bewaard moeten worden, wat de druk op de koudeketen nog verhoogt. Een opportuniteit voor de toekomst is het ontwikkelen van nieuwe technieken waarmee thermostabiele vaccins geproduceerd kunnen worden. Mocht het mogelijk zijn om temperatuuronafhankelijke vaccins te bekomen, dan zou de hele nood aan koudeketens met alle bijkomende problematieken komen te vervallen. Dit zou de gehele supply chain voor vaccins verbeteren, vereenvoudigen en duurzamer maken. Zelfs het deels thermostabiel maken van vaccins, voor korte periodes, zou een enorme flexibiliteit met zich meebrengen verder in de keten tijdens *outreach*-acties of wanneer koudeketenonderbrekingen zich zouden voordoen.

Een laatste uitdaging is het harmoniseren van de verschillende regularisaties en goedkeuringen van vaccins. De vaccinindustrie staat onder streng toezicht van diverse gezondheidsautoriteiten. Deze leggen strikte regelgevingen en controleprocessen op waaraan de producenten van vaccins moeten voldoen. Bijkomend kunnen de voorwaarden waaraan een vaccin moet voldoen per markt of per land verschillen. De uitdaging hier ligt in het stroomlijnen van de regelgeving, controleprocessen en goedkeuringen.

Beperkingen van het onderzoek

Het empirisch onderzoek van deze masterproef is slechts gebaseerd op drie interviews wat eerder beperkt is om veralgemeenbare conclusies te trekken over de onderzochte problematieken uit de literatuurstudie. Daarnaast was het een moeilijke opgave om binnen deze sector interessante respondenten te strikken voor interviews. De COVID-19 pandemie maakte dat het heel druk was en er vaak geen of beperkte tijd was om interviews af te nemen. Daarnaast laten farmabedrijven niet graag in hun kaarten kijken en mochten deze respondenten niet geheel vrijuit spreken. Veel informatie binnen de sector is erg gevoelig en mag niet met externe personen gedeeld worden. Verder gaven de respondenten voornamelijk inzichten in de supply chain van vaccins vanuit westerse invalshoek. Het literatuuronderzoek was grotendeels gebaseerd op academische artikels die focussen op de supply chain van vaccins in ontwikkelingslanden. Het verschil tussen deze twee perspectieven maakte dat niet alle onderzochte problemen uit de literatuur volledig afgetoetst konden worden in het empirisch onderzoek.

Toekomstig onderzoek

Verder onderzoek is noodzakelijk om oplossingen te kunnen bieden voor de problemen die onderzocht werden in deze masterproef. De aangehaalde opportuniteiten en uitdagingen zijn nog onderbenut. Verder onderzoek naar nieuwe en snellere onderzoeks- en ontwikkelingsmethoden die ingezet kunnen worden om thermostabiele vaccins te ontwikkelen in de toekomst kunnen de nood aan een koudeketen verminderen of zelfs verwijderen. Totdat deze uitdaging vervuld kan worden blijft de nood aan een *cold chain* bestaan. Opportuniteiten binnen de koudeketen waar verder onderzoek naar gedaan moet worden zijn de toepassing van een gestandaardiseerde verpakking voor vaccins, de bundeling van verschillende vaccins in een combinatievaccin en sneller en efficiënter transport. Verder moet er onderzocht worden of een harmonisatie van regelgevingen, wetgevingen en goedkeuringen voor vaccins mogelijk is. Verder onderzoek zou op lange termijn antwoord kunnen bieden op deze opportuniteiten en uitdagingen en van de supply chain van vaccins een geharmoniseerde en efficiënte keten kunnen maken. Het doel van deze supply chain is het immuniseren van populaties tegen infectieziekten wereldwijd. Zolang dit doel niet bereikt wordt, blijft er ruimte voor verder onderzoek naar effectiviteit en efficiëntie van deze keten.

5. Bijlagen

5.1. Vragenlijst prof. dr. Nico Vandaele

- 1) Kan u kort schetsen hoe de ideale (meest optimale) vaccin supply chain er voor u uitziet? Welke fasen/stappen worden er doorlopen van ontwikkeling tot toediening van een vaccin?
- 2) Efficiëntie speelt uiteraard een grote rol in iedere supply chain, maar waarom is dit binnen de supply chain van vaccins extra relevant?
- 3) Bij het bepalen van de locaties van vaccinvoorraden wat zijn de belangrijkste elementen waarmee rekening gehouden moet worden bij zulke beslissingen? Zitten er opmerkelijke verschillen tussen het bepalen van vaccinvoorraden in ontwikkelingslanden en in ontwikkelde/westerse landen?
- 4) Bij het bepalen van het niveau van vaccinvoorraden, wat zijn de belangrijkste aspecten waarmee rekening gehouden dient te worden? Zitten er opmerkelijke verschillen tussen hoe deze voorraden bepaald worden in ontwikkelingslanden t.o.v. westerse landen?
- 5) Hoe wordt de voorraad vaccins van een land bepaald? Met welke elementen moet er vooral rekening gehouden worden bij de bepaling van de voorraadniveaus? Verschilt dit tussen de verschillende niveaus die er binnen een land kunnen bestaan? Is er hier een opmerkelijk verschil tussen het bepalen van voorraadniveaus van vaccins in ontwikkelingslanden en westerse landen?
- 6) Ik las in de literatuur over verschillende mogelijkheden om de locatie van vaccinvoorraden te bepalen waarbij landelijk en regionaal twee mogelijke strategieën zijn, waarbij met regionaal bedoeld wordt dat een distributiecenter meerdere landen kan bedienen. Welk van deze strategieën geniet uw voorkeur. Is er een verschil in hoe u dit zou aanpakken in ontwikkelingslanden en westerse landen?
- 7) In de vaccin supply chain van een land zijn er vaak meerdere niveaus aanwezig. Is er naar uw mening een ideaal aantal niveaus? Welke zijn dit? (nationale stock, regionale stock, lokale stock, ...)
- 8) Wat de beslissingsproblemen over de allocatie van vaccins betreft, vond ik dat er vooral gebruik gemaakt wordt van twee strategieën; verdeling over leeftijdsgroepen en verdeling volgens geografische locatie. Welke strategie is volgens u de meest effectieve? Zit er hier een verschil tussen wat u zou aanbevelen in ontwikkelingslanden en westerse landen?
- 9) De distributieketen is een belangrijke schakel in de vaccin supply chain. Vaccins zijn zeer temperatuurgevoelig en de immunisatiemogelijkheden van een bevolking zijn bijgevolg zeer afhankelijk van hoe efficiënt de koudeketen is. Wat dit betreft las ik vooral over falende koudeketenapparatuur in ontwikkelingslanden zowel op het gebied van opslag als op gebied van transport. Hier zijn al enkele flexibele oplossingen voor zoals koelingen op zonne-energie op plaatsen met onbetrouwbare elektriciteitsnetwerken en het gebruik van draagbare koelers op plaatsen die moeilijk bereikbaar zijn. Is er naar uw mening in ontwikkelingslanden meer mogelijkheid naar de

optimalisatie van koudeketens? Hoe ziet u dit? Zijn er ook elementen in de optimalisatie van koudeketens die zowel in ontwikkelingslanden als in westerse landen een mogelijkheid tot toepassing hebben?

10) Betreffende de laatste schakel in de vaccin supply chain, de toediening, worden er voor ontwikkelingslanden drie programma's beschreven. De reguliere immunisatie waarbij de patiënten naar de gezondheidsfaciliteit komen, de *outreach*-acties waarbij er vaccinatiepunten dicht bij de bevolking worden opgezet en immunisatiecampagnes waarbij er verschillende (*moving*) vaccinatiepunten worden uitgestuurd naar moeilijk bereikbare plaatsen. Bij dit soort acties speelt logistiek een grote rol, alle benodigde materialen moeten samen, op de juiste plaats, op het juiste tijdstip en in de juiste hoeveelheden ter plaatse zijn (vaccin + spuitjes + medisch materiaal). Daar loopt het soms nog mis. Ziet u hier een oplossing voor, zeker in moeilijk bereikbare gebieden?

11) Ten slotte, wat zijn volgens u de belangrijkste opportuniteiten en uitdagingen van een vaccin supply chain in ontwikkelingslanden en in westerse landen? Ziet u hier mogelijks oplossingen voor die op korte termijn geïmplementeerd kunnen worden? En op Lange termijn? Ziet u grote opportuniteiten in de drie onderdelen die ik onderzocht heb, zijnde locatie, allocatie en distributie? Zijn er nog andere belangrijke beslissingsproblemen binnen de supply vaccin chain?

5.2. Vragenlijst Olivia Spaas - Manager Operations LLP Pharma H. Essers

- 1) Kan u kort schetsen hoe de ideale (meest optimale) vaccin distributie chain er voor u uitziet? Welke fasen/stappen worden er doorlopen van het moment dat het product bij jullie ontvangen wordt tot het moment dat jullie het afleveren?
- 2) Efficiëntie speelt uiteraard een grote rol in iedere supply chain, maar waarom is dit binnen de distributie chain van vaccins extra relevant?
- 3) Welke rol(len) nemen jullie op als logistieke dienstverlener binnen de vaccin supply chain? Gaat dit enkel over transport of komt er meer bij kijken?
- 4) Hoe wordt de distributieketen bij jullie nationaal georganiseerd?
- 5) Verzorgen jullie ook de distributie voor internationale leveringen? Zijn er hier opmerkelijke verschillen tussen nationale distributie?
- 6) Werken jullie met interne distributieketens of werken jullie samen voor bepaalde zaken binnen de supply chain van vaccins met andere organisaties, gezondheidsautoriteiten etc.
- 7) Wat uitdagingen binnen de supply distributieketen betreft, las ik in de literatuur vooral over de uitdagingen in ontwikkelingslanden zoals falende apparatuur of onbetrouwbare (elektriciteits)netwerken. Wat zijn de meest voorkomende uitdagingen binnen de distributieketen in westerse landen zoals hier?
- 8) Welke opportuniteiten ziet u voor de optimalisatie van deze distributieketen? Ziet u oplossingen die op korte termijn geïmplementeerd kunnen worden? En op lange termijn?
- 9) Hoe ziet de meest optimale distributieketen er volgens u uit?

5.3. Vragenlijst Eddy Weygaerts – Sr. Manager Logistic delivery LC operations Pfizer

- 1) Zou u mij kunnen schetsen welke stappen, activiteiten of fasen een vaccin doorloopt vanaf het moment dat het vaccinproduct geproduceerd is totdat het afgeleverd wordt aan de klanten? Hoe ziet jullie logistieke keten er binnen de organisatie uit en hoe ziet jullie keten eruit vanuit de organisatie naar de eindklant?(algemene schets).
- 2) Vaccins zijn een zeer fragiel en temperatuurgevoelig product, zijn er bepaalde processen of procedures die gebruikt worden om verspilling ervan zoveel mogelijk tegen te gaan?
- 3) Efficiëntie speelt een grote rol in iedere supply chain, maar net omwille van de gevoeligheid van vaccins is dit in de supply chain van vaccins nog belangrijker. Hoe wordt er maximaal ingezet op een efficiënte keten bij jullie?
- 4) Jullie maken vaccins voor heel wat landen, zijn er opmerkelijke verschillen in jullie logistieke organisatie tussen landen of werelddelen waar jullie aan leveren? Bijvoorbeeld worden er andere dosissen, verpakkingen, etc. gebruikt?
- 5) Organiseren jullie voor bepaalde klanten jullie keten anders? Houden jullie voor bepaalde landen zelf de distributieketen ook nog (deels) in handen? Ik denk hierbij aan *last-mile* distributie tot aan de lokale ziekenhuizen wereldwijd.
- 6) Wat zijn de meest voorkomende uitdagingen binnen jullie logistieke organisatie die jullie merken?
- 7) Welke opportuniteiten ziet u voor de optimalisatie van jullie keten? Ziet u oplossingen die op korte termijn geïmplementeerd kunnen worden? En op lange termijn?
- 8) Hoe zit de meest optimale logistieke keten er volgens u uit? Zijn er grote verschillen met de situatie nu?

6. Referentielijst

Agentschap Zorg en Gezondheid. (z.d.). *Volgorde vaccinatie: wanneer word ik gevaccineerd?* Laat je vaccineren. Geraadpleegd op 10 mei 2021, van <https://www.laatjevaccineren.be/wie-waar-en-wanneer/volgorde-van-vaccineren>

A *HealthTech Historical Profile: Vaccine Vial Monitors*. (2005, 1 juni). PATH. <https://www.path.org/resources/a-healthtech-historical-profile-vaccine-vial-monitors/>

Aina, M., Igbokwe, U., Jegede, L., Fagge, R., Thompson, A., & Mahmoud, N. (2017). Preliminary results from direct-to-facility vaccine deliveries in Kano, Nigeria. *Vaccine*, 35(17), 2175–2182. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.100>

Araz, O. M., Galvani, A., & Meyers, L. A. (2012). Geographic prioritization of distributing pandemic influenza vaccines. *Health Care Management Science*, 15(3), 175–187. <https://doi.org/10.1007/s10729-012-9199-6>

Arya, J., & Prausnitz, M. R. (2016). Microneedle patches for vaccination in developing countries. *Journal of Controlled Release*, 240, 135–141. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.11.019>

Ashok, A., Brison, M., & LeTallec, Y. (2017). Improving cold chain systems: Challenges and solutions. *Vaccine*, 35(17), 2217–2223. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.08.045>

Assi, T. M., Brown, S. T., Djibo, A., Norman, B. A., Rajgopal, J., Welling, J. S., Chen, S. I., Bailey, R. R., Kone, S., Kenea, H., Connor, D. L., Wateska, A. R., Jana, A., Wisniewski, S. R., Van Panhuis, W. G., Burke, D. S., & Lee, B. Y. (2011). Impact of changing the measles vaccine vial size on Niger's vaccine supply chain: a computational model. *BMC Public Health*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-425>

Assi, T. M., Brown, S. T., Kone, S., Norman, B. A., Djibo, A., Connor, D. L., Wateska, A. R., Rajgopal, J., Slayton, R. B., & Lee, B. Y. (2013). Removing the regional level from the Niger vaccine supply chain. *Vaccine*, 31(26), 2828–2834. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.04.011>

Azimi, T., Franzel, L., & Probst, N. (2017). Seizing market shaping opportunities for vaccine cold chain equipment. *Vaccine*, 35(17), 2260–2264. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.12.073>

Balcik, B., Beamon, B. M., & Smilowitz, K. (2008). Last Mile Distribution in Humanitarian Relief. *Journal of Intelligent Transportation Systems*, 12(2), 51–63. <https://doi.org/10.1080/15472450802023329>

Balfour, H. (2021, 8 februari). *COVID-19 vaccines: how important is the vial?* European Pharmaceutical Review. <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/article/142130/covid-19-vaccines-how-important-is-the-glass-vial/>

- Berkman B. E. (2009). Incorporating explicit ethical reasoning into pandemic influenza policies. *The Journal of contemporary health law and policy*, 26(1), 1–19.
- Bowman, C., Arina, J., & Moghadas, S. M. (2011). Evaluation of vaccination strategies during pandemic outbreaks. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 8(1), 113–122. <https://doi.org/10.3934/mbe.2011.8.113>
- Brison, M., & LeTallec, Y. (2017). Transforming cold chain performance and management in lower-income countries. *Vaccine*, 35(17), 2107–2109. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.067>
- Brown, S. T., Schreiber, B., Cakouros, B. E., Wateska, A. R., Dicko, H. M., Connor, D. L., Jaillard, P., Mvundura, M., Norman, B. A., Levin, C., Rajgopal, J., Avella, M., Lebrun, C., Claypool, E., Paul, P., & Lee, B. Y. (2014). The benefits of redesigning Benin’s vaccine supply chain. *Vaccine*, 32(32), 4097–4103. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.04.090>
- Chen, S. I., Norman, B. A., Rajgopal, J., Assi, T. M., Lee, B. Y., & Brown, S. T. (2014). A planning model for the WHO-EPI vaccine distribution network in developing countries. *IIE Transactions*, 46(8), 853–865. <https://doi.org/10.1080/0740817x.2013.813094>
- Chen, S. I., Norman, B. A., Rajgopal, J., & Lee, B. Y. (2013). Passive cold devices for vaccine supply chains. *Annals of Operations Research*, 230(1), 87–104. <https://doi.org/10.1007/s10479-013-1502-5>
- Comes, T., Bergtora Sandvik, K., & Van de Walle, B. (2018). Cold chains, interrupted. *Journal of Humanitarian Logistics and Supply Chain Management*, 8(1), 49–69. <https://doi.org/10.1108/jhlscm-03-2017-0006>
- Dalgıç, Z. O., Özaltın, O. Y., Ciccotelli, W. A., & Erenay, F. S. (2017). Deriving effective vaccine allocation strategies for pandemic influenza: Comparison of an agent-based simulation and a compartmental model. *PLOS ONE*, 12(2), e0172261. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172261>
- De Boeck, K., Decouttere, C. & Vandaele, N. (2020). Vaccine distribution chains in low- and middle-income countries: A literature review. *Omega*, <https://doi.org/10.1016/j.omega.2019.08.004>
- Decouttere, C., Vandaele, N., Lemmens, S., & Bernuzzi, M. (2015). The Vaccine Supply Chain Multathlon: The Reconciliation of Technology, Economy and Access to Medicines. *Advances in Managing Humanitarian Operations*, 205–227. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24418-1_10
- Dhamodharan, A., & Proano, R. A. (2012). Determining the optimal vaccine vial size in developing countries: a Monte Carlo simulation approach. *Health Care Management Science*, 15(3), 188–196. <https://doi.org/10.1007/s10729-012-9200-4>
- Duijzer, L. E., van Jaarsveld, W., & Dekker, R. (2018). Literature review: The vaccine supply chain. *European Journal of Operational Research*, 268(1), 174–192. <https://doi.org/10.1016/j.ejor.2018.01.015>

- Dushoff, J., Plotkin, J. B., Viboud, C., Simonsen, L., Miller, M., Loeb, M., & Earn, D. J. D. (2007). Vaccinating to Protect a Vulnerable Subpopulation. *PLoS Medicine*, 4(5), e174. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040174>
- Erdogan, S., Kannan, S., & Cheng, C. (2017). Optimization of vaccine delivery operations with regional distribution centers. *IIE Annual Conference Proceedings*, 1765–1770. <https://search-proquest-com.bib-proxy.uhasselt.be/docview/1951119986?pg-origsite=summon>
- Gammino, V. M., Nuhu, A., Chenoweth, P., Manneh, F., Young, R. R., Sugerman, D. E., Gerber, S., Abanida, E., & Gasasira, A. (2014). Using Geographic Information Systems to Track Polio Vaccination Team Performance: Pilot Project Report. *Journal of Infectious Diseases*, 210(suppl 1), S98–S101. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit285>
- Gandhi, G., & Lydon, P. (2014). Updating the evidence base on the operational costs of supplementary immunization activities for current and future accelerated disease control, elimination and eradication efforts. *BMC Public Health*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-67>
- Goldstein, E., Apolloni, A., Lewis, B., Miller, J. C., Macauley, M., Eubank, S., Lipsitch, M., & Wallinga, J. (2009). Distribution of vaccine/antivirals and the 'least spread line' in a stratified population. *Journal of The Royal Society Interface*, 7(46), 755–764. <https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0393>
- Goldstein, E., Wallinga, J., & Lipsitch, M. (2012). Vaccine allocation in a declining epidemic. *Journal of The Royal Society Interface*, 9(76), 2798–2803. <https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0404>
- Grech, V., & Borg, M. (2020). Influenza vaccination in the COVID-19 era. *Early Human Development*, 148, 105116. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105116>
- Guetta-Jeanrenaud, L., Poitiers, N., & Veugelers, R. (2021, 20 juli). *A world divided: global vaccine trade and production*. Bruegel. <https://www.bruegel.org/2021/07/a-world-divided-global-vaccine-trade-and-production/>
- Guillermot, E., Dicko, H. M., Mai, L. T. P., N'Diaye, M., Hane, F., Ba, S. O., Gomis, K., Tho, N. T. T., Lien, N. T. P., Than, P. D., Dinh, T. V., Jaillard, P., Gessner, B. D., & Colombini, A. (2015). Acceptability and Feasibility of Delivering Pentavalent Vaccines in a Compact, Prefilled, Autodisable Device in Vietnam and Senegal. *PLOS ONE*, 10(7), e0132292. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132292>
- Hirsh Bar Gai, D., Graybill, Z., Voevodsky, P., & Shittu, E. (2018). Evaluating scenarios of locations and capacities for vaccine storage in Nigeria. *Vaccine*, 36(24), 3505–3512. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.072>

- Hovav, S., & Tsadikovich, D. (2015). A network flow model for inventory management and distribution of influenza vaccines through a healthcare supply chain. *Operations Research for Health Care*, 5, 49–62. <https://doi.org/10.1016/j.orhc.2015.05.003>
- Howard, P., & Feyman, Y. (2014, februari 14). *Health Affairs*. Health Affairs. <https://www.healthaffairs.org/doi/10.1377/hblog20140214.037238/full/>
- Hsiao, A., Desai, S. N., Mogasale, V., Excler, J. L., & Digilio, L. (2017). Lessons learnt from 12 oral cholera vaccine campaigns in resource-poor settings. *Bulletin of the World Health Organization*, 95(4), 303–312. <https://doi.org/10.2471/blt.16.175166>
- Huang, X. X., Guillermet, E., Le Gargasson, J. B., Alfa, D. A., Gbodja, R., Sossou, A. J., & Jaillard, P. (2017). Costing analysis and anthropological assessment of the vaccine supply chain system redesign in the Comé District (Benin). *Vaccine*, 35(17), 2183–2188. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.12.075>
- Jarrett, S., Yang, L., & Pagliusi, S. (2020). Roadmap for strengthening the vaccine supply chain in emerging countries: Manufacturers' perspectives. *Vaccine*, 38(5), 100068. <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2020.100068>
- John, T. J. & Samuel, R. (2000). Herd immunity and herd effect: new insights and definitions. *European Journal of Epidemiology*, 16(7), 601–606. <https://doi.org/10.1023/a:1007626510002>
- Karp, C. L., Lans, D., Esparza, J., Edson, E. B., Owen, K. E., Wilson, C. B., Heaton, P. M., Levine, O. S., & Rao, R. (2015). Evaluating the value proposition for improving vaccine thermostability to increase vaccine impact in low and middle-income countries. *Vaccine*, 33(30), 3471–3479. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.071>
- Kaucley, L., & Levy, P. (2015). Cost-effectiveness analysis of routine immunization and supplementary immunization activity for measles in a health district of Benin. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s12962-015-0039-7>
- Kaufmann, J. R., Miller, R., & Cheyne, J. (2011). Vaccine Supply Chains Need To Be Better Funded And Strengthened, Or Lives Will Be At Risk. *Health Affairs*, 30(6), 1113–1121. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2011.0368>
- Keeling, M. J., & Shattock, A. (2012). Optimal but unequitable prophylactic distribution of vaccine. *Epidemics*, 4(2), 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.epidem.2012.03.001>
- Kinlaw, K., Levine, R. (2007). Ethical guidelines in pandemic influenza. Centers for Disease Control and Prevention. Geraadpleegd op 15 mei 2021 van <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/11431>

- Kristensen, D. D., Lorenson, T., Bartholomew, K., & Villadiego, S. (2016). Can thermostable vaccines help address cold-chain challenges? Results from stakeholder interviews in six low- and middle-income countries. *Vaccine*, *34*(7), 899–904. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.01.001>
- Lasry, A., Zaric, G. S., & Carter, M. W. (2007). Multi-level resource allocation for HIV prevention: A model for developing countries. *European Journal of Operational Research*, *180*(2), 786–799. <https://doi.org/10.1016/j.ejor.2006.02.043>
- Lee, B. Y., Assi, T. M., Rajgopal, J., Norman, B. A., Chen, S. I., Brown, S. T., Slayton, R. B., Kone, S., Kenea, H., Welling, J. S., Connor, D. L., Wateska, A. R., Jana, A., Waringa, A. E., Van Panhuis, W. G., & Burke, D. S. (2012). Impact of Introducing the Pneumococcal and Rotavirus Vaccines Into the Routine Immunization Program in Niger. *American Journal of Public Health*, *102*(2), 269–276. <https://doi.org/10.2105/ajph.2011.300218>
- Lee, B. Y., Assi, T. M., Rookkapan, K., Connor, D. L., Rajgopal, J., Sornsrivichai, V., Brown, S. T., Welling, J. S., Norman, B. A., Chen, S. I., Bailey, R. R., Waringa, A. E., Wateska, A. R., Jana, A., Van Panhuis, W. G., & Burke, D. S. (2011). Replacing the measles ten-dose vaccine presentation with the single-dose presentation in Thailand. *Vaccine*, *29*(21), 3811–3817. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.03.013>
- Lee, B. Y., Assi, T. M., Rookkapan, K., Wateska, A. R., Rajgopal, J., Sornsrivichai, V., Chen, S. I., Brown, S. T., Welling, J., Norman, B. A., Connor, D. L., Bailey, R. R., Jana, A., Van Panhuis, W. G., & Burke, D. S. (2011). Maintaining Vaccine Delivery Following the Introduction of the Rotavirus and Pneumococcal Vaccines in Thailand. *PLoS ONE*, *6*(9), e24673. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024673>
- Lee, B. Y., Cakouros, B. E., Assi, T. M., Connor, D. L., Welling, J., Kone, S., Djibo, A., Wateska, A. R., Pierre, L., & Brown, S. T. (2012). The impact of making vaccines thermostable in Niger's vaccine supply chain. *Vaccine*, *30*(38), 5637–5643. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.087>
- Lee, B. Y., Connor, D. L., Wateska, A. R., Norman, B. A., Rajgopal, J., Cakouros, B. E., Chen, S. I., Claypool, E. G., Haidari, L. A., Karir, V., Leonard, J., Mueller, L. E., Paul, P., Schmitz, M. M., Welling, J. S., Weng, Y. T., & Brown, S. T. (2015). Landscaping the structures of GAVI country vaccine supply chains and testing the effects of radical redesign. *Vaccine*, *33*(36), 4451–4458. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.033>
- Lee, B. Y., Wedlock, P. T., Haidari, L. A., Elder, K., Potet, J., Manring, R., Connor, D. L., Spiker, M. L., Bonner, K., Rangarajan, A., Hunyh, D., & Brown, S. T. (2017). Economic impact of thermostable vaccines. *Vaccine*, *35*(23), 3135–3142. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.081>
- Lee, E. K., Yuan, F., Pietz, F. H., Benecke, B. A., & Burel, G. (2015). Vaccine Prioritization for Effective Pandemic Response. *Interfaces*, *45*(5), 425–443. <https://doi.org/10.1287/inte.2015.0814>

- Lemmens, S., Decouttere, C., Vandaele, N. & Bernuzzi, M. (2016). A review of integrated supply chain network design models: Key issues for vaccine supply chains. *Chemical Engineering Research and Design*, 109, 366–384. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2016.02.015>
- Lennon, P., Atuhaire, B., Yavari, S., Sampath, V., Mvundura, M., Ramanathan, N., & Robertson, J. (2017). Root cause analysis underscores the importance of understanding, addressing, and communicating cold chain equipment failures to improve equipment performance. *Vaccine*, 35(17), 2198–2202. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.09.068>
- Lin, Q., Zhao, Q. & Lev, B. (2020). Cold chain transportation decision in the vaccine supply chain. *European Journal of Operational Research*, 283(1), 182–195. <https://doi.org/10.1016/j.ejor.2019.11.005>
- Lloyd, J., & Cheyne, J. (2017). The origins of the vaccine cold chain and a glimpse of the future. *Vaccine*, 35(17), 2115–2120. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.097>
- Lydon, P., Raubenheimer, T., Arnot-Krüger, M., & Zaffran, M. (2015). Outsourcing vaccine logistics to the private sector: The evidence and lessons learned from the Western Cape Province in South-Africa. *Vaccine*, 33(29), 3429–3434. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.042>
- Mamani, H., Chick, S. E., & Simchi-Levi, D. (2013). A Game-Theoretic Model of International Influenza Vaccination Coordination. *Management Science*, 59(7), 1650–1670. <https://doi.org/10.1287/mnsc.1120.1661>
- Map of Southern African Countries - Adventure To Africa*. (2017, 11 mei). Adventure to Africa. <https://www.adventuretoafrica.com/destinations/map-of-southern-africa/>
- Markoff, J. (2016, 4 april). Drones Marshaled to Drop Lifesaving Supplies Over Rwandan Terrain. *The New York Times*. <https://www.nytimes.com/2016/04/05/technology/drones-marshaled-to-drop-lifesaving-supplies-over-rwandan-terrain.html>
- Matrajt, L., Halloran, M. E., & Longini, I. M. (2013). Optimal Vaccine Allocation for the Early Mitigation of Pandemic Influenza. *PLoS Computational Biology*, 9(3), e1002964. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002964>
- Matthias, D. M., Robertson, J., Garrison, M. M., Newland, S., & Nelson, C. (2007). Freezing temperatures in the vaccine cold chain: A systematic literature review. *Vaccine*, 25(20), 3980–3986. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.02.052>
- Mbang, J. J. A. (2013). Compound Supply Chain Efficiency Model Application in the Gabonese Supply Chain. *International Journal of Applied Logistics*, 4(1), 60–129. <https://doi.org/10.4018/jal.2013010104>

- McCoy, J. H., & Eric Johnson, M. (2013). Clinic Capacity Management: Planning Treatment Programs that Incorporate Adherence. *Production and Operations Management*, 23(1), 1–18. <https://doi.org/10.1111/poms.12036>
- Moalla, N., Bouras, A. & Neubert, G. (2007). A Framework to Optimize Production Planning in the Vaccine Industry. *Advances in Production Management Systems*, 205–212. https://doi.org/10.1007/978-0-387-74157-4_24
- Molemodile, S., Wotogbe, M., & Abimbola, S. (2017). Evaluation of a pilot intervention to redesign the decentralised vaccine supply chain system in Nigeria. *Global Public Health*, 12(5), 601–616. <https://doi.org/10.1080/17441692.2017.1291700>
- Murhekar, M. V., Dutta, S., Kapoor, A. N., Bitragunta, S., Dodum, R., Ghosh, P., Swamy, K. K., Mukhopadhyay, K., Ningombam, S., Parmar, K., Ravishankar, D., Singh, B., Singh, V., Sisodiya, R., Subramanian, R., & Takum, T. (2013). Frequent exposure to suboptimal temperatures in vaccine cold-chain system in India: results of temperature monitoring in 10 states. *Bulletin of the World Health Organization*, 91(12), 906–913. <https://doi.org/10.2471/blt.13.119974>
- Mvundura, M., Lorensen, K., Chweya, A., Kigadye, R., Bartholomew, K., Makame, M., Lennon, T. P., Mwangi, S., Kirika, L., Kamau, P., Otieno, A., Murunga, P., Omurwa, T., Dafrossa, L., & Kristensen, D. (2015). Estimating the costs of the vaccine supply chain and service delivery for selected districts in Kenya and Tanzania. *Vaccine*, 33(23), 2697–2703. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.084>
- Mylius, S. D., Hagenaaers, T. J., Lugné, A. K., & Wallinga, J. (2008). Optimal allocation of pandemic influenza vaccine depends on age, risk and timing. *Vaccine*, 26(29–30), 3742–3749. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.04.043>
- Norman, B. A., Rajgopal, J., Lim, J., Gorham, K., Haidari, L., Brown, S. T., & Lee, B. Y. (2015). Modular vaccine packaging increases packing efficiency. *Vaccine*, 33(27), 3135–3141. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.04.091>
- Orenstein, W. A., Douglas, R. G., Rodewald, L. E., & Hinman, A. R. (2005). Immunizations In The United States: Success, Structure, And Stress. *Health Affairs*, 24(3), 599–610. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.24.3.599>
- PATH. (z.d.). *Vaccine Regional Distribution Center Cost Assessment*. <https://www.path.org/resources/vaccine-regional-distribution-center-cost-assessment/>
- Pfizer Belgium. (z.d.). De verschillende fasen van de ontwikkeling van een vaccin. Geraadpleegd op 24 februari 2021, van <https://press.pfizer.be/de-verschillende-fases-van-de-ontwikkeling-van-een-vaccin>

- Ramirez-Nafarrate, A., Lyon, J. D., Fowler, J. W., & Araz, O. M. (2015). Point-of-Dispensing Location and Capacity Optimization via a Decision Support System. *Production and Operations Management*, 24(8), 1311–1328. <https://doi.org/10.1111/poms.12323>
- Rastegar, M., Tavana, M., Meraj, A., & Mina, H. (2021). An inventory-location optimization model for equitable influenza vaccine distribution in developing countries during the COVID-19 pandemic. *Vaccine*, 39(3), 495–504. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.022>
- RIVM. (2020, 25 september). Vaccin tegen COVID-19. Geraadpleegd op 30 oktober 2020 van <https://www.rivm.nl/coronavirus-COVID-19/vaccins>
- Rooney, J., Vanden Heuvel, L. Root cause analysis for beginners. *Quality Progress* 2004: 45-53.
- Roelens, T., Cockx, R., Fluit, A. (2020, 26 oktober). De race naar het vaccin. *De Tijd*. Geraadpleegd op 30 oktober 2020 van <https://multimedia.tijd.be/coronavaccin/>
- Salinsky, E., & Werble, C. (2006). The vaccine industry: Does it need a shot in the arm? National Health Policy Forum, Background Paper, 34, 25 januari 2006. http://www.nhpf.org/library/background-papers/BP_VaccineIndustry_01-25-06.pdf
- Sarley, D., Mahmud, M., Idris, J., Osunkiyesi, M., Dibosa-Osador, O., Okebukola, P., & Wiwa, O. (2017). Transforming vaccines supply chains in Nigeria. *Vaccine*, 35(17), 2167–2174. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.068>
- Shittu, E., Harnly, M., Whitaker, S., & Miller, R. (2016). Reorganizing Nigeria’s Vaccine Supply Chain Reduces Need for Additional Storage Facilities, But More Storage Is Required. *Health Affairs*, 35(2), 293–300. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2015.1328>
- Steel, T. (2015, 9 oktober). Janssen start ebola vaccinatie in Afrika. *De Tijd*. <https://www.tijd.be/ondernemen/farma-biotech/janssen-start-ebola-vaccinatie-in-afrika/9685192.html>
- Sun, P., Yang, L., & de Véricourt, F. (2009). Selfish Drug Allocation for Containing an International Influenza Pandemic at the Onset. *Operations Research*, 57(6), 1320–1332. <https://doi.org/10.1287/opre.1090.0762>
- Teytelman, A., & Larson, R. C. (2013). Multiregional Dynamic Vaccine Allocation During an Influenza Epidemic. *Service Science*, 5(3), 197–215. <https://doi.org/10.1287/serv.2013.0046>
- The World Bank, World Development Indicators, Birth rate data, Population data, GDP per capita data, Geraadpleegd van <http://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.CBRT.IN>, <http://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.TOTL>, <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>

Tomic, B., Spasojevic Brkic, V., Effective root cause analysis and corrective action process. *J. Eng Manage Competition* 2011; 1 (1/2): 16-20.

Vaccine Development, Testing, and Regulation | History of Vaccines. (2018, 17 januari). History of vaccines. <https://www.historyofvaccines.org/content/articles/vaccine-development-testing-and-regulation>

Vaccines Europe. (2020, 31 augustus). How are vaccines developed? <https://www.vaccineurope.eu/about-vaccines/how-are-vaccines-developed/>

van den Ent, M. M., Yameogo, A., Ribaira, E., Hanson, C. M., Ratoto, R., Rasolomanana, S., Foncha, C., & Gasse, F. (2017). Equity and immunization supply chain in Madagascar. *Vaccine*, 35(17), 2148–2154. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.099>

WHO and United Nations Children’s Fund. *EVM global data analysis 2010 – 2013*. Geneva: WHO; 2014.

WHO. *Immunization supply chain and logistics: a neglected but essential system for national immunization programs. Call to action*. Geneva: WHO; 2014.

WHO, United Nations Children’s Fund. *Achieving immunization targets with the comprehensive effective vaccine management (cEVM) framework*. Geneva: WHO; 2016.

WHO. (z.d.). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. WHO Coronavirus Dashboard. Geraadpleegd op 1 augustus 2021, van <https://covid19.who.int/>

World Health Organization. (2020, 15 juli). *Immunization coverage*. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>

World Health Organization, World Health Organization. Department of Immunization, Vaccines and Biologicals, Organization, V. B., & World Health Organization. Department of Immunization, V. B. (2015). *Immunization in Practice* (Module 2: The vaccine cold chain ed.). World Health Organization.

World Health Organization & PATH (2011). *Developing a vision for immunization supply systems in 2020 landscape analysis summaries*. http://www.path.org/publications/files/TS_opt_vision_2020.pdf.

Yadav, P. (2015). Health Product Supply Chains in Developing Countries: Diagnosis of the Root Causes of Underperformance and an Agenda for Reform. *Health Systems & Reform*, 1(2), 142–154. <https://doi.org/10.4161/23288604.2014.968005>