

Versorgungssicherheit erhöhen durch engere Zusammenarbeit - auch und gerade bei Kostendruck

Dr. Manfred Bruch, Global Technical Operations, F. Hoffmann-La Roche Jahresversammlung GSASA, Fribourg; 15. November 2018







Definition des Versorgungsengpasses Englisch «Drug Shortage»

 Eine Situation, in welcher ein Patient ein benötigtes Mittel nicht erhalten kann, da es physisch nicht verfügbar ist aufgrund von zu wenig Nachschub von qualitativ und regulatorisch entsprechendem Produkt

«drug shortage» kann bei allen Produkten und allen Herstellern auftreten



Warum ist Versorgungssicherheit ein «hot topic»?

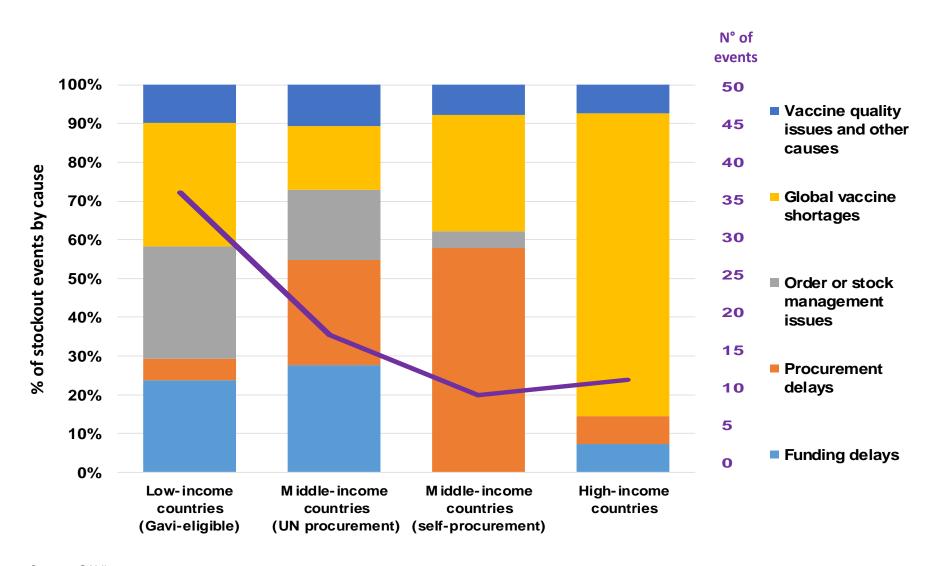
- Häufung von Versorgungsengpässen auch und gerade bei lebensrettenden, essentiellen Arzneimitteln, was von den Behörden und der Öffentlichkeit als stossend empfunden wurde.
- Spektakuläre Naturereignisse (Vulkanausbruch Island 2010;
 Tsunami/Fukushima 2012, und Hurrican über Puerto Rico 2017) machten die
 Verletzlichkeit von globalen Versorgungsketten offenbar
- Heutige globale «Just-in time» Lieferketten arbeiten mit nur geringen Lagern, es sind also kaum Puffer vorhanden
- Pandemieen (echte und befürchtete) führten zu globalen Engpässen, z.B.
 Vogelgrippe in 2006/2007

Versorgungsengpässe haben sehr diverse Gründe Holistisches Verständnis und koordiniertes Vorgehen notwendig

- 1. Technische Probleme bei der Herstellung, Verpackung und Qualitätskontrolle
- 2. Regulatorische Hürden (u.a. langsame Zulassung von changes; jedes Land hat leicht andere Regelungen)
- 3. Ungenügende oder falsche Planung inkl. schlechte Lagerhaltung
- 4. Unerwarteter Bedarf
- 5. Naturkatastrophen, Krieg, Embargos
- 6. Finanzen (Preise, Budgets, operativer cash flow)
- 7. Fälschungen / Diebstahl
- 8. Distributoren / Parallelimporteure verschieben Ware zu Hochpreisländern



The causes of national vaccine stockouts vary (2016)





Zu 1: Technische Probleme *Ursachenanalyse bei sterilen Produkten*

- Schwerpunkt der Lieferengpässe (Verhältnis 3:1) liegt bei sterilen Injectabilia.
- Gründe:
 - Komplexe Produktionsschritte und Produktionslinien, schwer nahtlos zu überblicken
 - Oft nur eine Linie UND aufgrund des Prozesses h\u00f6heres Risiko von technischen und GMP-Problemen
 - Sehr geringe Toleranz für GMP Abweichungen, um Patienten zu schützen
 - Teilweise sehr niedrige Preise bei hohen Herstellkosten (kein back up)



Zu 2: Regulatorische Hürden: wir brauchen einfachere und schnellere regulatorische Wege

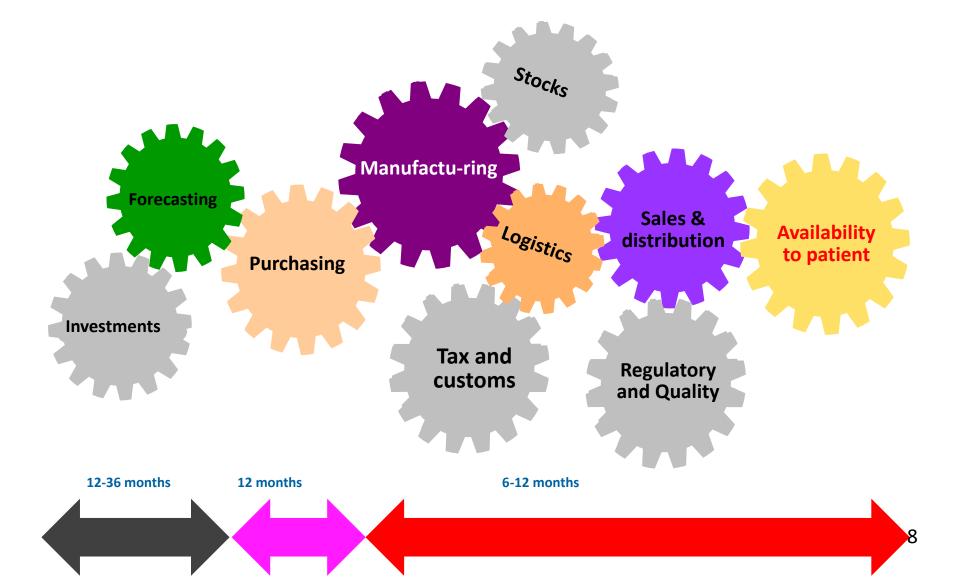
Antibiotikum nicht lieferbar wegen <u>formaler Regulatory non-compliance bei</u> Lösungsmittel:

- Im Rahmen eines Produktionstransfers wurden die analytischen Methoden den heutigen Standards nach Pharmacopoia angepasst. Die neuen Methoden entsprechen ICH Q3 Regeln und Äquivalenz wurde bewiesen.
- Nach Abschluss des Methoden-transfers wurde nur noch mit den neuen Methoden analysiert.
- Das regulatorische Dossier wurde eingereicht aber die Zulassungen zogen sich über JAHRE hin.
- Der stock an mit nach alten Methoden produzierter Ware wurde schneller aufgebraucht als die Zulassungen der neuen Methode eintrafen.

Diese Situation hätte durch einen einfacheren, dem change angepassten regulatorischen Weg (do and tell - pathway) vermieden werden können.

Zu 3: Unzureichende Planung für lange Lieferkette Lange Lieferkette erfordert vorausschauende Sichtweise

Roche





Lieferkette warum so zeitaufwendig?





- Vogelgrippe, Ebola-Epidemie, andere: extremer, plötzlicher Bedarf
- Migrationsströme (Flüchtlinge), Kriege: Unerwarteter Bedarf an Impfstoffen in Deutschland
- Wetter: Pollenbelastung im Frühling/Sommer 2018 mehr als doppelt so hoch wie üblich: Allergiker können manche Präparate in der Schweiz nicht erhalten.

Zu 5: Lieferengpässe wegen Naturkatastrophen unerwartete Ereignisse erfordern Flexibilität von allen

- Sterile water for injection (SWFI) wird bei der Rekonstitution vieler Arzneien gebraucht.
- Im September 2017 trifft ein Hurrican Puerto Rico schwer.
- Im Januar 2018 meldet die FDA eine generelle Knappheit von SWFI in den USA.
- Um die akute Not zu überbrücken wird vorgeschlagen, vorübergehend SWFI von anderen zuverlässigen, aber z.Z. von der FDA nicht zugelassenen Quellen zu erlauben.



Zu 6: Einfluss von Preisen, Budgets, etc. Niedrige Preise und knappe Budgets schwächen die Versorgungssicherheit

- Geringere Investitionen in Anlagenerneuerungen
- Kaum Investitionen in back-ups (no dual sourcing)
- Kaum Lagerhaltung beim Grosshändler
- Kaum Lagerhaltung beim Hospital

Denmark is currently in backlog situation for MADOPAR 100/25MG 100CAPH DK. Roche
MADOPAR has the lowest price currently, even lower than the generic manufacturers and
parallel imported material, since the main competitors have recently increased their prices. The
demand was switched back to Roche and has therefore been higher than expected. In Denmark,
a price list for each product strength is created every 2 weeks listing the 3 preferred vendors
based on price.



Zu 8: Parallelimporteure Verzerren den Bedarf und sind unberechenbar

- In Schweden kann ein Parallelimporteur aus formalen Gründen für mehrere Monate nicht importieren, hat aber grossen Marktanteil.
- Plötzlich wird die DREIFACHE Menge beim Original-Hersteller geordert.
- über Wochen war das Medikament für den Patienten nicht lieferbar.

Bessere Regulierung und Überwachung von Parallelimporteuren nötig!

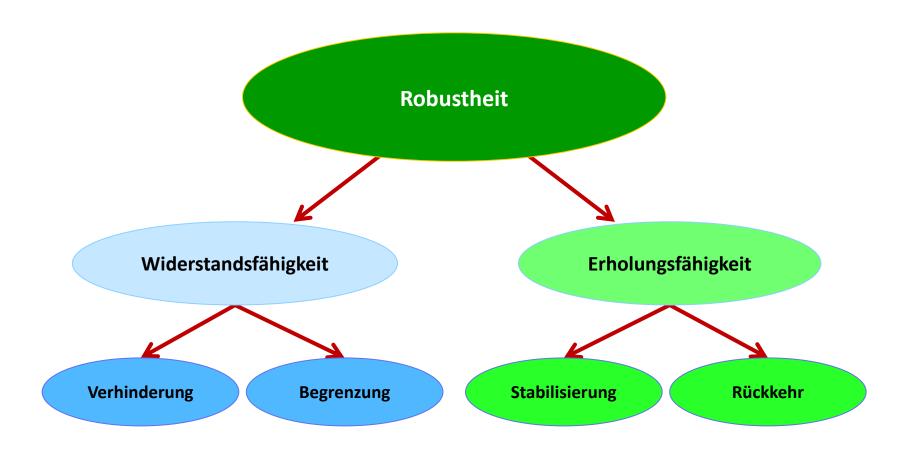
Probleme treten nicht gehäuft bei «big Pharma» auf, sondern bei Generika-Herstellern

Behörden sollten Probleme bei anderen Herstellern mitteilen

- Madopar France (2017/2018): ... Lieferengpass aufgrund von Ausfall von generic suppliers, die inzwischen grossen Marktanteil haben.
- Rivotril Canada: Lieferengpass aufgrund von Ausfall von generic suppliers, die inzwischen grossen Marktanteil haben. Plötzlich wird der demand wieder bei Roche platziert. Roche kann nicht sofort in Canada make-up liefern. Schlägt vor, temporär USA make-up ins Land zu lassen.
- **Tamiflu USA:** Lieferengpass aufgrund von Ausfall von generic suppliers, die inzwischen grossen Marktanteil haben.
- **Rivotril Schweden**: Generika-Hersteller hat 70% Marktanteil, kann nicht liefern. Roche soll einspringen, kann aber so hohen Bedarf nicht kurzfristig befriedigen.



Lösungsansätze Robustheit der Lieferkette (Supply Chain Resilience)



Source: Michigan State University



Massnahmen in Widerstandsfähigkeit Ihre Wirkung auf Schadensvermeidung und Begrenzung, sowie Stabilisierung und Rückkehr

Massnahmen	Vermeidung	Begrenzung	Stabilisierung	Rückkehr
Investitionen in Kapazität				
Früherkennung				
Informationsflüsse				
Design der Lieferkette				
Lagerhaltung				
Flexibilität Arbeitskräfte				
Sicherheit (Beschädigung, Diebstahl, Fälschungen				
Vorbereitet				



Lieferengpässe («Drug Shortages») Massnahmen, um die Robustheit der Lieferkette zu erhöhen

- Die nötigen Voraussetzungen
 Verbesserte, dynamische Planungsprozesse end-to-end!! Gute IT-Systeme, gut ausgebildetes und informiertes Personal, gutes Verständnis der Lieferkette
- Mehrere Lieferquellen (Geld (Preise), Koordination, Flexibilität der Behörden)
- Lagerhaltung (soviel wie nötig, auch beim Grosshändler!)
- Sofortige, ehrliche und realistische Kommunikation (eine lösungsorientierte Kultur ohne Schuldzuweisungen, Vertrauen)
- E-leaflets: Macht es leichter, Packungen von einem Land in ein anderes zu senden
- Preise, die die Kosten decken (erhöht das Interesse der Hersteller in das Produkt)
- Möglichst gleiche Registrierungs-Dossiers und Zulassungen (keine Extrawürste, da leiden kleine Märkte am meisten; wo möglich Sammelaufmachungen)



Pharma-Industrie ist an Lösungen interessiert Sie arbeitet mit allen Parteien zusammen, um Lösungen zu finden

International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations (IFPMA) working with regional authorities and WHO to highlight:

- 1. The complexity of the supply chain
- 2. The need of more flexible supply chains (acceptance of multiple sources)
- 3. The difficulty to implement changes in medicines (variations)
- 4. The existence of different speeds among countries when approving new medicines
- 5. The importance of keeping quality in medicines during transport and storage



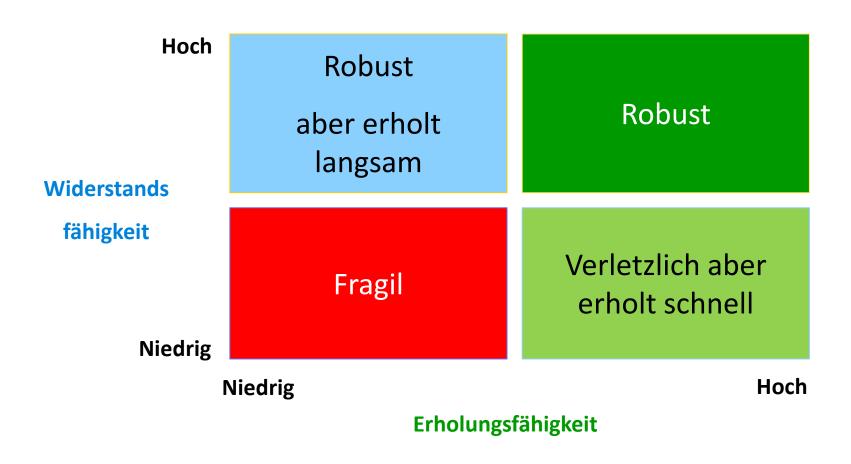


Back up





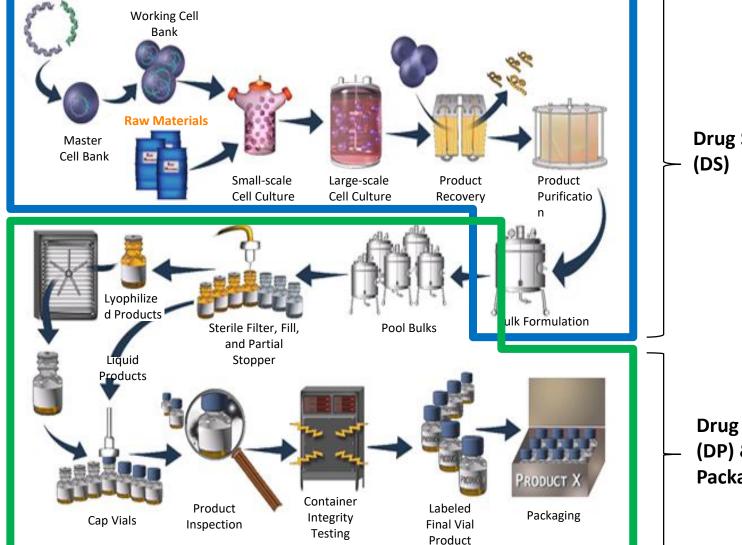
Lieferkette Widerstandsfähigkeits- und Erholungsfähigkeits- Matrix



Source: Michigan State University



Biotech Produkte: ebenfalls viele Herstellschritte total 12 – 18 Monate



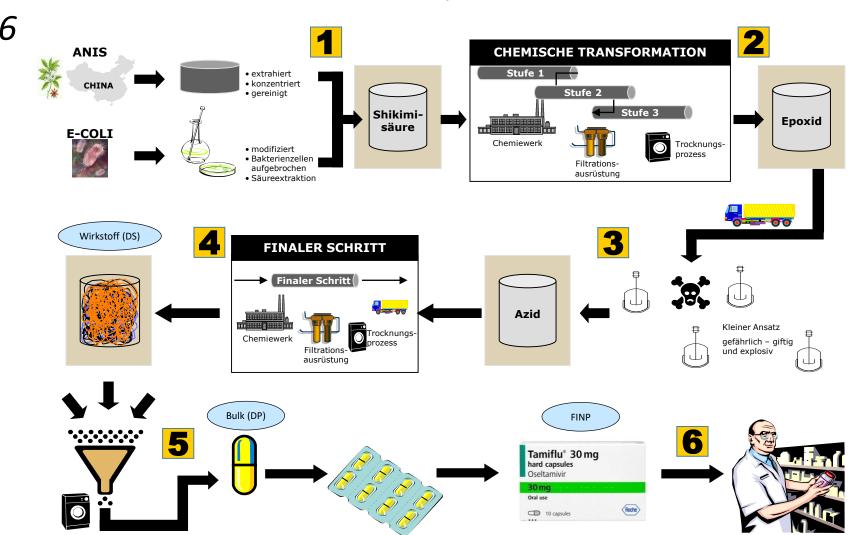
Drug Substance (DS)

Drug Product (DP) & Packaging



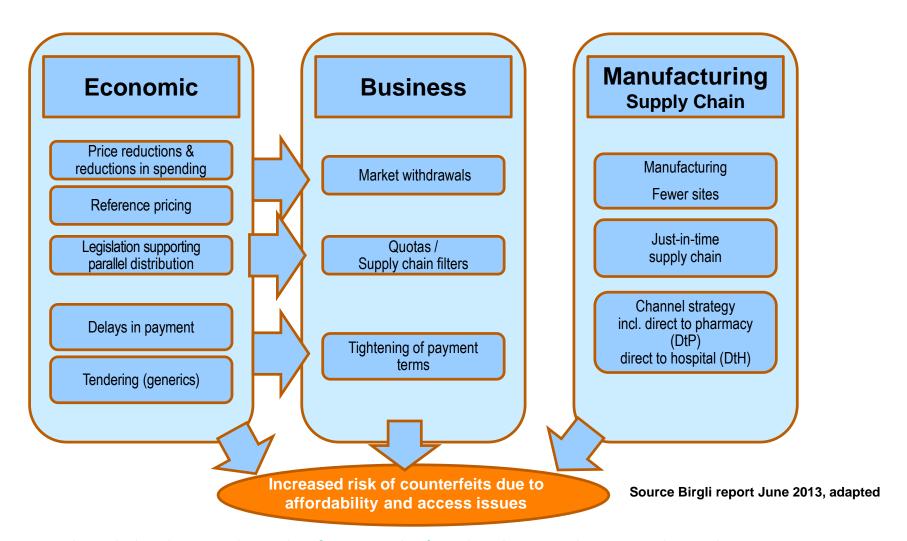
Herstell-Schritte von oseltamivir (INN) Kapseln

18 Monate von Schritt 1 bis 6; 3-4 Monate von 4 bis





Root Causes to drug shortages are many and complex



EMA acknowledge this complexity, but focus on what's within their jurisdiction: quality and manufacturing related shortages.









Reporting of drug shortages

Define Impact to Patient		Availability of Alternatives			
		No Alternatives Available	Alternative Products Available: Similar Therapy	Exact Product Available but in Other Presentations	
utic Use ce if pro vailable	Medically Necessary Product, Life Supporting or Life Sustaining	Fatal or severe irreversible harm if the patient is not treated with the product	Risk Level A	Risk Level A	Risk Level B
	Acute Short Term or Chronic Long Term	Severe harm but reversible if patient is not treated with the product	Risk Level A	Risk Level B	Risk Level C
	Other Indications	Inconvenience if patient is not treated with the product	Risk Level B	Risk Level C	Risk Level C

Figure 2 | PDA risk-based triage for drug shortage prevention [3]

 Reporting meaningful disruptions should be consistent across the EU and take into consideration both the risk of a potential drug shortage situation becoming an actual shortage and the impact on public health. Following a risk based approach for preventing and managing drug shortages, only cases falling under Risk Level A or A and B should be reported.



Lieferengpässe in der Schweiz Ostschweiz am Sonntag; 1. Juli 2018

- Immer wieder fehlen hierzulande Impfstoffe. Ausgerechnet das Pharmaland Schweiz hat keine guten Karten, um sich die weltweit knappen Impfstoffe zu besorgen. Das gestand der Bundesrat kürzlich ein: Die Schweiz sei «bei der Impfstoffbeschaffung im Vergleich mit den meisten europäischen Ländern schlechter positioniert», schrieb er. Ein Grund ist die Kleinheit des Marktes.
- Das macht Gesundheitspolitikern Bauchweh. Mögliche Massnahmen:
 - Der Staat k\u00f6nnte wichtige Impfstoffe einkaufen und Liefervertr\u00e4ge abschliessen.
 - Zulassungsverfahren vereinfachen/beschleunigen: In der Schweiz seien
 30 Impfstoffe nicht zugelassen, die in der EU bewilligt sind
 - Pflichtlager



Doing now what patients need next