



Folkhälsomyndigheten

Tillgänglighet till vissa antibiotika

En pilotstudie av en alternativ ersättningsmodell



Denna titel kan laddas ner från: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/. En del av våra titlar går även att beställa som ett tryckt exemplar, se våra [kundtjänst och köpvillkor](#).

Citera gärna Folkhälsomyndighetens texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Folkhälsomyndigheten, 2023.

Artikelnummer: 22283

Om publikationen

Denna rapport är första delen av Folkhälsomyndighetens slutrapportering av regeringsuppdraget *Att genomföra en pilotstudie om tillgänglighet till vissa antibiotika (S2015/05372/FS, S2018/03920/FS (delvis))*. Vi beskriver bland annat samtliga principer och komponenter i den ersättningsmodell som pilottestats genom uppdraget samt utvärderingar av modellens effektivitet och ändamålsenlighet.

Den andra delen ska rapporteras till Regeringskansliet senast den 31 maj 2023. Den kommer att innehålla en utvärdering av kostnaderna för pilotmodellen, i direkta kostnader men också i relation till patientdata, med målet att ta reda på om pilotmodellen är en kostnadsmässigt rimlig ersättningsmodell för att säkerställa tillgängligheten till vissa antibiotika. Den andra delrapporten kommer även att innehålla en sammanvägd bedömning av ersättningsmodellen och ge en rekommendation om ifall ersättningsmodellen ska förlängas i Sverige.

Folkhälsomyndigheten

Karin Tegmark Wisell
Generaldirektör

Innehåll

Tillgänglighet till vissa antibiotika	1
Om publikationen	3
Innehåll	4
Förkortningar	7
Ordlista	8
Sammanfattning	9
Modellen bygger på en garanterad lägsta ersättning	9
Utvärderingen visar positiva resultat	9
Företagen är mestadels nöjda	9
Ersättningsnivån ska utredas vidare	10
Sammanfattande rekommendationer	10
Summary	11
The model is based on a guaranteed minimum compensation	11
The evaluation indicates positive results	11
The companies are mostly positive	12
The compensation level should be investigated further	12
Summary recommendations	12
Bakgrund	13
Uppdraget	14
Push- och pull-mekanismer	15
Avgränsningar i uppdraget	15
Syfte	16
Metod	17
Projektorganisation	17
Finansiering	17
Arbetets upplägg och disposition	17
Förberedandefas	19
Dialog med intressenter	19
Ersättningsmodellen, vilken nivå och vilka priser?	20

Fördelning av kostnader mellan staten och regionerna	21
Hur många produkter ska ingå i avtal?	22
Upphandlingsorganisation	22
Juridisk utredning av principerna.....	23
Genomförandefas	24
Kravspecifikation för ersättningsmodellen	24
Validering	26
Upphandlingen.....	27
Utbetalningar för tillgänglighet.....	27
Utvärderingsfas	29
Delprojekt 1. Tillgänglighet före och efter implementering av ny ersättningsmodell	29
Tillgänglighet av produkter i avtal för svensk sjukvård	29
Marknadspåverkan- försäljning av produkter i avtal och av jämförelseprodukter	30
Lanseringsdatum för de nya antibiotika i Sverige jämfört med Europa	32
Delprojekt 2. Omsättning av säkerhetslagret.....	32
Omfördelning andra marknader	33
Kassering.....	33
Delprojekt 3. Kliniska och ekonomiska konsekvenser av ersättningsmodellen	34
Delprojekt 4. Upphandlingsprocess, organisation och upphandlingsavtal samt principerna i modellen	34
Metoden för val av upphandlingsområde och omfattning.....	35
Krav på storlek och lokalisation för säkerhetslagret.....	36
Principen delvis frikopplad ersättning från försäljning.....	37
Principen om en lagerincitamentsdel	38
Principen om sanktioner	38
Kravställningen miljö.....	39
Avtalens längd	39
Upphandlingsförfaranden	39
Upphandling av tillgänglighet enligt gällande upphandlingslagstiftning.....	40
Upphandlingsorganisation och ansvarsfördelning	40

Kartläggning och uppskattar tids- och resursåtgång för modellen om en eventuell förlängning	41
Delprojekt 5. Återkoppling från läkemedelsföretag och LIF på beräkningsprincipen för storlek på nationell årlig utbetalning	42
Bedömning av inkomna synpunkter	43
Delprojekt 6. Intresset hos läkemedelsföretagen	44
Synpunkter från företagen.....	44
Analys av inkomna synpunkter.....	45
Diskussion	47
Folkhälsomyndighetens slutsatser	48
Rekommendationer	49
Referenser	50

Förkortningar

EU – Europeiska unionen

GARD-P – The Global Antibiotic Research & Development Partnership

Fohm – Folkhälsomyndigheten

GDP – God distributionssed (Good distribution practice)

GMP – God tillverkningssed (Good manufacturing practice)

LOU – Lag (2016:1145) om offentlig upphandling

LIF - Läkemedelsindustriföreningen

LV – Läkemedelsverket

MAH – innehavare av marknadsföringstillstånd (Market Authorisation Holder).

SKR – Sveriges Kommuner och Regioner

SKI – SKL Kommentus Inköpscentral (numer Adda Inköpscentral)

TLV – Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

WHO – Världshälsoorganisationen (World Health Organization)

Ordlista

Adda Inköpscentral – Ägs av SKR och är ett verksamhetsstöd till offentlig sektor med strategisk försörjning av varor, tjänster och kompetens.

De-linkage – Företagens intäkter helt frikopplade från försåld volym.

Rekvisitionsantibiotika – Antibiotika som rekvireras av och endast används på sjukhus.

Terapiområde- I rapporten syftas till infektioner orsakade av identifierade resistenstyper.

PLATINEA – Samverkansplattform som syftar till att optimera användning av befintliga antibiotika samt att öka tillgängligheten av viktiga antibiotika.

Partiell frikopplad – Företagens intäkter delvis frikopplade från försåld volym (partial de-linkage).

Vinnova - Sveriges innovationsmyndighet.

Sammanfattning

Folkhälsomyndigheten har fått i uppdrag av regeringen att utvärdera en ersättningsmodell som kan användas i upphandlingar av tillgänglighet till vissa rekvisitionsantibiotika, alltså läkemedel som används på sjukhus.

Modellen bygger på en garanterad lägsta ersättning

Vi gjorde utvärderingen i en pilotstudie med en upphandling, som ledde till att avtal tecknades med fyra läkemedelsföretag för fem antibiotikaprodukter. En ersättning på minst 4 miljoner per produkt garanterades till de fyra läkemedelsföretag som var avtalsparters mot att de höll ett definierat säkerhetslager i Sverige och garanterade leverans till sjukhus inom ett dygn från beställning. Avtalet gällde i två år med möjlighet till förlängning. Ersättningen var delvis frikopplad från försäljningsintäkten. Regionerna betalade som vanligt för de läkemedel som de använde och bekostade leveranser av köpta produkter enligt sedvanliga distributionsvägar.

För varje år summerades försäljningsintäkten för produkterna i avtalen. Om intäkten från regionerna var lägre än det garanterade beloppet betalade staten mellanskillnaden upp till den garanterade ersättningsnivån. Om den årliga försäljningsintäkten från regionerna däremot översteg garantibeloppet fick företagen 10 procent av det, dvs. 400 000 kronor för att fortsätta att hålla ett säkerhetslager under avtalsperioden.

Utvärderingen visar positiva resultat

Pilotstudien visar att ersättningsmodellen är ändamålsenlig och effektiv för att säkerställa tillgängligheten till vissa antibiotika. Genom den fick Sverige tillgång till flera nya läkemedel och dessutom tidigare än andra jämförbara europeiska länder. Principerna för att välja produkter och kravspecifikationen för upphandlingen har fungerat väl och rekommenderas om modellen ska användas även i fortsättningen. Alla produkter som uppfyller kraven i upphandlingen kan ingå i avtal, vilket vi ser som en ändamålsenlig princip. Det har också fungerat ändamålsenligt med en ersättning som är delvis frikopplad från försäljningen, varför vi i en situation där modellen ska etableras rekommenderar en sådan princip. Beräkningen av säkerhetslagrets volym bör löpande utvärderas och justeras under och inför förnyade avtalsperioder eftersom nivån som gällde i pilotstudien ledde till att man fick kassera viktiga produkter som dessutom efterfrågas i andra delar av världen. Pilotstudien visade även på svårigheter för flera företag att omfördela produkter till andra marknader. Vi ser vidare att modellen behöver ge möjlighet att avbryta eller göra nya upphandlingar beroende på det medicinska behovet.

Företagen är mestadels nöjda

Läkemedelsföretagen menade att modellen är enkel och ledde till en väl genomförd och transparent upphandlingsprocess. De uppskattade också att det fanns en viss

flexibilitet och att flera leverantörer kan ingå avtal för att säkerställa tillgänglighet. Bland de negativa synpunkterna nämndes att kassationen var stor, att det var svårt att finna lämpliga lagernivåer och att ersättningsbeloppet inte var baserat på läkemedlets värde avseende ett uppskattat monetärt pris samhället bör betala för räddade levnadsår.

Ersättningsnivån ska utredas vidare

Vi fortsätter att utreda ersättningsnivån baserat på patientdata och försäljningsdata i Sverige och Europa. Resultatet kommer i en kompletterande slutrapport under våren 2023, med analyser av modellens kliniska och ekonomiska konsekvenser samt en slutlig rekommendation till regeringen om modellens fortsättning.

Sammanfattande rekommendationer

Sammanfattningsvis anser Folkhälsomyndigheten att en modell med delvis frikopplad ersättning, likt den som testats i pilotstudien, kan säkerställa tillgängligheten till särskilt medicinskt viktiga antibiotika på ett ändamålsenligt och effektivt sätt. Folkhälsomyndigheten bör få i uppdrag att upphandla tillgänglighet med tillhörande finansiering, medan regionerna fortsatt betalar för sin faktiska läkemedelsanvändning.

Summary

The Public Health Agency has been commissioned by the government to evaluate a reimbursement model that can be used in procurement of availability of certain requisition antibiotics, i.e. drugs used in hospitals.

The model is based on a guaranteed minimum compensation

We did the evaluation in a pilot study with a procurement, which led to contracts being signed with four pharmaceutical companies for five antibiotic products. A compensation of at least 4 million SEK per product was guaranteed to the four pharmaceutical companies for in return keeping a defined security stock in Sweden and guaranteeing delivery to hospitals within 24 hours of ordering. The agreement was valid for two years with the possibility of extension. The compensation was partially de-linked from sales revenue. The regions paid as usual for the medicines they used and paid deliveries of purchased products according to customary distribution routes.

For each year, the sales revenue for the products in the agreements was summed up. If the revenue from the regions was lower than the guaranteed amount, the state paid the difference up to the guaranteed compensation level. However, if the annual sales revenue from the regions exceeded the guarantee amount, the companies received 10 per cent of it, i.e. SEK 400,000 to cover the costs for a maintained security stock.

The evaluation indicates positive results

The pilot study shows that the reimbursement model is appropriate and effective to ensure the availability of certain antibiotics. Through it, Sweden gained access to several new medicines and also earlier than other comparable European countries. The principles for selecting products and the requirements specification for procurement have worked well and should be used if the model is to be used in the future. All products that meet the requirements of the procurement can be included in the contract, which we see as an expedient principle. It has also worked effectively with a compensation that is partially de-linked from sales, which is why we recommend such a principle in a situation where the model is to be established. The calculation of the volume of the safety stock should be continuously evaluated and adjusted during and before renewed contract periods because the level that applied in the pilot study led to the disposal of important products that are also in demand in other parts of the world. The pilot study also showed difficulties for several companies to redistribute products to other markets. We further see that the model needs to provide the opportunity to cancel or make new procurements depending on the medical need.

The companies are mostly positive

The pharmaceutical companies considered that the model is simple and led to a well-executed and transparent procurement process. They also appreciated that there was some flexibility and that multiple providers can enter into agreements to ensure availability. Among the negative points of view, it was mentioned that the cassation was high, that it was difficult to estimate suitable stock levels and that the amount of compensation was not based on the drug's value regarding an estimated monetary price society should pay for saved life years.

The compensation level should be investigated further

We continue to investigate the reimbursement level based on patient data and sales data in Sweden and Europe. The result will be in a supplementary final report in spring 2023, with analyses of the model's clinical and financial consequences, as well as a final recommendation to the government about the continuation of the model.

Summary recommendations

In summary, the Public Health Agency of Sweden believes that a model with partially de-linked compensation, similar to the one tested in the pilot study, can ensure the availability of particularly medically important antibiotics in an effective and efficient manner. The Public Health Agency should be tasked with procuring availability with associated funding, while the regions continue to pay for their actual drug use.

Bakgrund

Antibiotikaresistens är ett av världens största gräns- och sektorsöverskridande hälsohot och det fortsätter att öka i omfattning. Antibiotikaresistens medför ökade kostnader för samhället och har negativa följder för arbetet med hållbar utveckling världen över. Världshälsoorganisationen (WHO) ser antibiotikaresistens som ett av de största av alla globala hälsohot. I Europa beräknas över 130 000 personer per år avlida till följd av infektioner som är orsakade av antibiotikaresistens (1). Sverige har ett jämförelsevis gott resistensläge, bland annat tack vare ett långvarigt aktivt engagemang av flera nationella och lokala aktörer, bland annat genom myndighetssamverkan och lokala Stramagrupper. Dock ökar antalet fall svårt sjuka patienter med infektioner som är orsakade av multiresistenta även i Sverige, och för dessa är tillgången till nya effektiva antibiotika avgörande.

All antibiotika driver utvecklingen av antibiotikaresistens, vilket innebär att de antibiotika som finns måste användas på ett ansvarsfullt sätt – bara när antibiotikabehandling behövs och då med rätt preparat, dos och behandlingstid. För att möjliggöra en optimal antibiotikaanvändning är det därför viktigt att säkerställa tillgänglighet till både nya och äldre medicinskt särskilt viktiga antibiotika.

Den relativt goda situationen inom svensk hälso- och sjukvård kännetecknas överlag av ansvarsfull antibiotikaanvändning och låg förekomst av resistens. Nya effektiva antibiotika har också låg användning i Sverige, åtminstone under de första åren, vilket ofta leder till låga intäkter för företagen. Det kan få till följd att ekonomiska incitament och logistiska förutsättningar saknas för att tillhandahålla vissa antibiotika på den svenska marknaden. Det kan i sin tur äventyra effektiv behandling av allvarliga bakteriella infektioner.

Insatser för ökad tillgång till antibiotika är en viktig del i arbetet mot antibiotikaresistens, och finns med i den myndighetsgemensamma handlingsplanen mot antibiotikaresistens 2021–2024 som tagits fram av den nationella samverkansfunktionen, i regeringens nationella strategi för arbetet mot antibiotikaresistens (S2020/00799) och i EU-kommissionens sektoröverskridande handlingsplan mot antibiotikaresistens. I EU-kommissionens handlingsplan beskrivs även vikten av bred delaktighet och dialog mellan intressenter såsom industrin, politiker, akademin, myndigheter och andra organisationer. I Läkemedelsindustriföreningens (LIF:s) handlingsplan mot antibiotikaresistens finns också ett avsnitt om tillgång till antibiotika för att möjliggöra bästa behandling för patienter (2).

Det råder bred enighet om att den nuvarande marknadsmodellen fungerar dåligt för antibiotika och att tillgången inte är tillräcklig för att minimera resistensutvecklingen.

Den bristande tillgången till antibiotika är mångfacetterad och innebär ökande problem i många delar av världen. Orsaker kan vara att godkända läkemedel inte marknadsförs i vissa länder, att antibiotikaprodukter dras bort från marknader med

låga försäljningsvolym, eller att det uppstår bristsituationer på grund av problem med planering, produktion eller leverans. Dessutom visar kartläggningar att det utvecklas mycket få nya antibiotikaklasser. Majoriteten av de produkter som lanserats under de senaste decennierna hör till befintliga antibiotikaklasser där resistens redan är utvecklad.

Folkhälsomyndigheten tillsammans med Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) fick i juni 2016 ett regeringsuppdrag med syfte att föreslå modeller för hur nya antibiotika kan göras tillgängliga i Sverige, liksom äldre antibiotika som nationellt inte är tillräckligt tillgängliga (dnr S2015/05372/FS). De framtagna modellerna redovisades till Socialdepartementet i december 2017. I uppdraget identifierades att läkemedel tenderar att försvinna från den svenska marknaden när de ger låga intäkter (under cirka 1 miljoner kronor per år). I rapporten för uppdraget om tillgänglighet (dnr S2015/05372/FS) föreslog myndigheterna en ny modell där det från nationell nivå garanteras en årlig intäkt till berörda läkemedelsföretag för vissa nya antibiotika med marknadsskydd med låg förväntad försäljning. Att staten och/eller regionerna gemensamt bör betala för denna garanti eftersom det är ett nationellt intresse att garantera tillgänglighet i Sverige då antibiotika är en unik läkemedelsgrupp eftersom de kan vara en förutsättning för många andra medicinska behandlingar. I uppdraget föreslogs att regionerna betalar ”europapris” i proportion till användning och staten betalar för att garantera tillgänglighet. Den föreslagna modellen avsåg vardagsförsörjning. Modellen ska se till så att regionerna inte betalar ett betydligt högre pris i genomsnitt än betalare i andra europeiska länder gör. En ersättningsmodell för antibiotika ska garantera tillgängligheten till ett rimligt pris för det offentliga.

Uppdraget

Regeringen gav i juni 2018 Folkhälsomyndigheten ett nytt uppdrag (S2015/05372/FS, S2018/03920/FS (delvis)): att genomföra en pilotstudie för att utvärdera den modell för garanterad minimiersättning som Folkhälsomyndigheten och TLV tagit fram i det ovannämnda uppdraget. Den ska säkerställa tillgänglighet till vissa antibiotika av särskilt medicinskt värde, se delrapport 2 *Ekonomiska ersättningsmodeller för nya antibiotika samt äldre förskrivningsantibiotika* (3). Enligt uppdraget ska pilotstudien genomföras ”i enlighet med befintliga tillämpliga regelverk samt ta sin utgångspunkt i den slutredovisning som lämnats med anledning av uppdraget angående tillgänglighet till antibiotika (dnr S2015/05372/FS)”. Folkhälsomyndigheten ska enligt uppdraget samarbeta med TLV och Verket för innovationssystem (Vinnova).

Målet med uppdraget är att ta fram en rekommendation till regeringen om huruvida verksamheten inom ramen för pilotstudien bör förlängas, och i så fall på vilket sätt. ”Motiven till rekommendationen och möjliga handlingsalternativ ska redovisas utifrån överväganden vad avser t.ex. ändamålsenlighet och effektivitet”.

I uppdraget finns följande delmål definierade:

- Göra en pilotstudie för att utvärdera modellen för garanterad ersättning för ett fåtal redan utvecklade rekvisitionsantibiotika, alltså antibiotika som används på sjukhus.
- Analysera en långsiktig lösning utifrån juridiska aspekter och ekonomiska konsekvenser samt ansvarsfördelning mellan statliga myndigheter och mellan stat och region.
- Redovisa eventuella ytterligare åtgärder som behövs för att möjliggöra en långsiktig lösning.

Det övergripande syftet är att föreslå en modell som säkerställer tillgänglighet till vissa rekvisitionsantibiotika i Sverige, så att risken för resistensutveckling minimeras samtidigt som patienter med infektioner som är orsakade av multiresistenta bakterier kan få bästa möjliga vård.

Push- och pull-mekanismer

I litteraturen finns förslag på flera modeller för att ordna tillgänglighet till antibiotika. De syftar till att lösa olika delar av tillgångsproblematiken för att tillsammans bidra till en bättre och säkrare marknad och brukar delas in i ”push-mekanismer” och ”pull-mekanismer”. Den svenska modellen som Folkhälsomyndigheten har fått i uppdrag att pilottesta är en variant av en så kallad pull-mekanism för befintliga antibiotika.

Push-mekanismer syftar till att stimulera forskning och utveckling, och ska underlätta arbetet med att få fram nya läkemedelskandidater som kan utgöra grunden för fortsatt läkemedelsforskning.

En pull-mekanism ska ge de företag som sätter en ny produkt på marknaden en ersättning som är helt eller delvis frikopplad från den framtida försäljningsvolymen. Det finns också konsensus om att företagets ersättning i en pull-mekanism inte ska vara kopplad till läkemedlets användning eller försäljning, eftersom ersättningen annars riskerar att driva på användningen och därmed resistensutvecklingen.

Flera pull-mekanismer finns föreslagna i litteraturen men få har prövats i praktiken. Resultat och erfarenheter från pilotstudier som denna kommer att ge viktig information för det fortsatta arbetet mot antibiotikaresistens.

Avgränsningar i uppdraget

Pilotstudien gäller vissa redan godkända rekvisitionsantibiotika som förväntas få en relativt liten användning men ändå har ett särskilt medicinskt värde. Uppdraget är att säkerställa att sjukvården i Sverige har tillgång till effektiva antibiotikaläkemedel trots förväntad låg lönsamhet. Modellen avser vardagsförsörjning av humanläkemedel och inte för beredskapsändamål.

Syfte

Att genomföra en pilotstudie för en ny ersättningsmodell för att säkra tillgänglighet till vissa antibiotika, samt att utvärdera modellens effektivitet och ändamålsenlighet. En sammanvägd bedömning av modellen ska göras med förslag om eventuella justeringar, vilket ska leda fram till en rekommendation om ersättningsmodellen som pilottestats i uppdraget ska förlängas i Sverige.

Metod

Projektorganisation

För arbetet med uppdraget tillsatte Folkhälsomyndigheten en intern projektgrupp med kompetens inom farmaci, hälsoekonomi, infektionsmedicin, juridik, mikrobiologi och upphandling. Dessutom utsågs en styrgrupp för projektet med representanter för myndighetens ledningsgrupper.

Finansiering

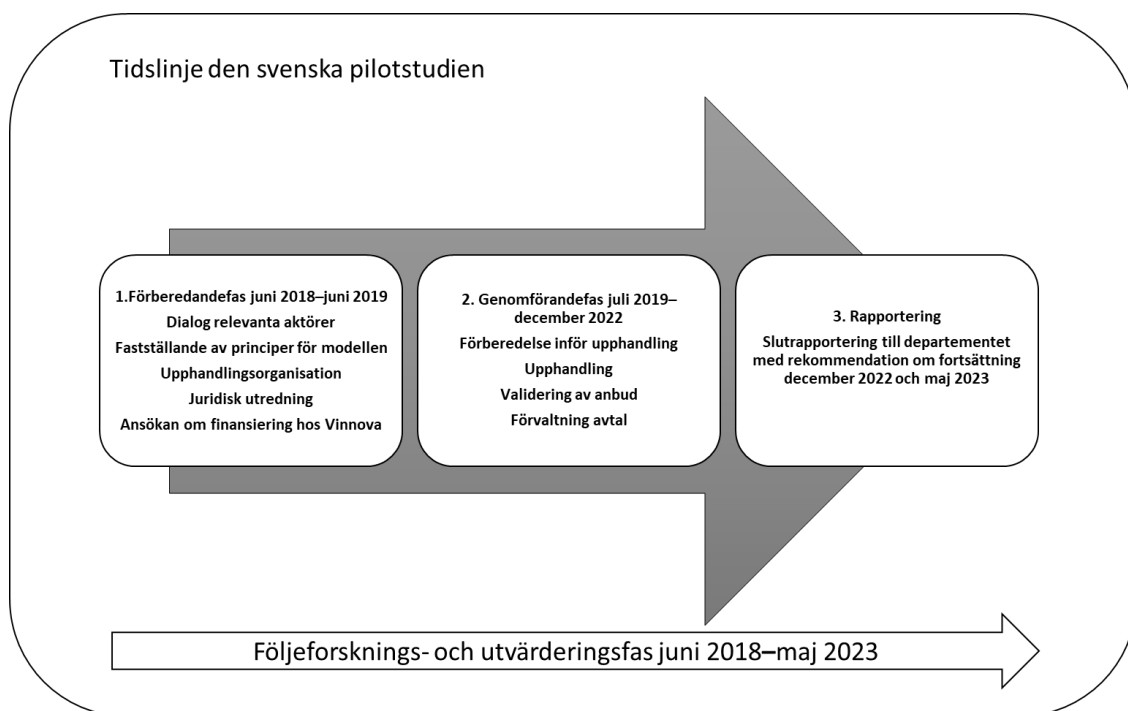
Enligt uppdraget skulle Folkhälsomyndigheten samarbeta med Vinnova. Våren 2019 ansökte vi om finansiering från Vinnova för delar av pilotstudien och medel för följeforskning. Detta gjordes inom ramen för utlysningen ”Innovationer för framtidens hälsa – särskilda insatser 2019”. Vi ansökte om totalt 22 miljoner kronor, varav 20 miljoner för direkta kostnader och 2 miljoner för följeforskning. I juni 2019 kom beslut om finansiering för de första två åren (2019–2020) om totalt 8 miljoner kronor: 7 miljoner för direkta kostnader och 1 miljon för följeforskning. Vinnova beslutade att godkänna finansiering i etapper. I ansökan till Vinnova hade vi budgeterat för avtal med högst två produkter under fyra år (2019–2022). Våren 2021 gjorde vi en tilläggsansökan för etapp två, varpå det resterande beloppet beviljades enligt den initiala budgeten.

Arbetets upplägg och disposition

Enligt uppdraget skulle pilotstudien bygga på Folkhälsomyndighetens slutredovisning i det tidigare regeringsuppdraget (dnr S2015/05372/FS) (4). Ersättningsmodellen som presenterades var övergripande och innehöll inga fastställda principer för genomförandet. För att kunna pilottesta modellen behövde principerna för val av terapiområde, ersättning, upphandlingsförfarande, upphandlande aktör och underlag för upphandling utredas vidare och fastslås samt en juridisk utredning utföras.

Arbetet med detta uppdrag delades in i en förberedande fas, en genomförandefas och en utvärderings- och följeforskningsfas (figur 1). Dessa faser beskriver vi närmare i varsitt kapitel.

Figur 1. Tidslinje för genomförandet av regeringsuppdraget.



Förberedandefas

I förberedandefasen fastställde Folkhälsomyndigheten samtliga principer i detalj för den ersättningsmodell som skulle testas i pilotstudien.

Principerna analyserades utifrån regelverk, effektivitet och ändamålsenlighet samt våra erfarenheter från uppdrag om att lagerhålla antibiotika för beredskapsändamål (dnr S2016/00236/FS).

Med effektivitet avsågs att modellen ska vara kostnadseffektiv och inte störa marknaden eller läkemedelsdistributionen i Sverige. När det gäller kostnadseffektivitet studerade vi bland annat nivån på den garanterade ersättningen i förhållande till syftet att säkra tillgången till identifierade behandlingsalternativ på den svenska marknaden. Slutsatser avseende kostnadseffektivitet redovisas i kommande slutrapport, del 2 våren 2023.

Med ändamålsenligt avsågs att säkra tillgång till vissa antibiotika på den svenska marknaden, för de patienter som behöver dessa särskilt värdefulla antibiotika inom en rimlig tid samt att modellen inte ska påverka förskrivarens val.

Dialog med intressenter

Folkhälsomyndigheten kallade till dialogmöten med relevanta aktörer – Adda (tidigare SKI Kommentus), LIF, Sveriges Kommuner och Regioner (SKR) och Socialstyrelsen – för att ta del av deras erfarenhet och perspektiv. Vi har även haft dialog med andra länder med liknande initiativ för att dela deras erfarenheter. Under våren 2019 arrangerades ett möte där Norge, Tyskland och GARD-P (The Global Antibiotic Research & Development Partnership) diskuterade erfarenheter av och möjliga lösningar för modeller för tillgänglighet. När den svenska pilotstudien startade initierades även ett arbete i Storbritannien för att testa en ny ersättningsmodell för tillgänglighet och incitament för forskning och utveckling av antibiotika. Storbritanniens regering publicerade 2020 ett arbete för att upphandla två nya antibiotika enligt principer som arbetats fram (5).

Läkemedelsföretag och LIF bjöds även in att inkomma med skriftliga kommentarer på underlag inför vår upphandling inom ramen för pilotstudien.

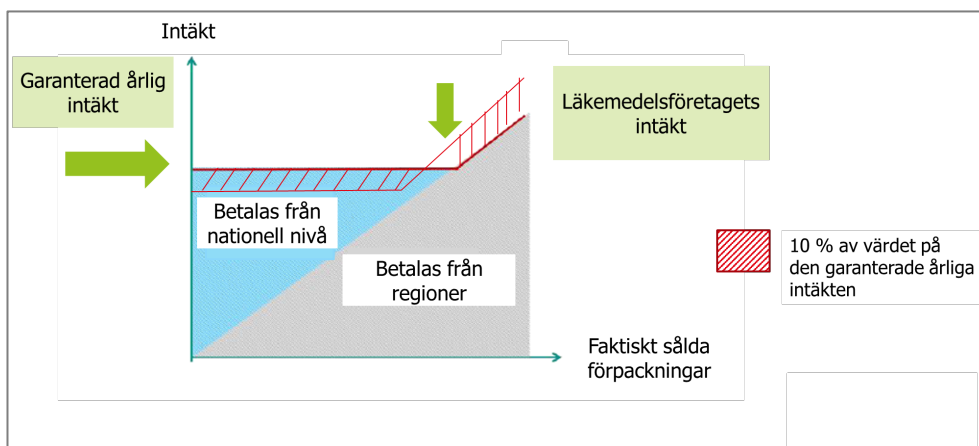
Vi tog också via e-post in synpunkter från regionerna på upphandlingsförfarande via SKR:s kontaktnätverk för den nationella funktionen Marknad i regionernas samverkansmodell för läkemedel och till regionernas kontaktpersoner i läkemedelsfrågor samt Stramas apotekarnätverk.

Syftet med dialogerna var att skapa en så ändamålsenlig och effektiv modell som möjligt. Målsättningen var att genomföra pilotstudien på ett sådant vis som vi ansåg vara mest lämpligt, även vid en eventuell förlängning, och därför prioriterade vi den förberedande fasen och utredningarna inför upphandlingens start. Inkomna synpunkter och delade erfarenheter vägdes slutligen in i utformningen och fastställandet av principerna.

Ersättningsmodellen, vilken nivå och vilka priser?

Ersättningsmodellen som testades i detta regeringsuppdrag är en så kallad pull-mekanism där intäkten är delvis frikopplad från försäljning. Det betyder att läkemedelsföretag garanteras en lägsta ersättningsnivå mot att de tillhandahåller en produkt på den svenska marknaden. De svenska principerna bygger på litteraturens beskrivningar av delvis frikopplade pull-modeller när vi arbetade med det förberedande regeringsuppdraget (dnr S2015/05372/FS) och när uppdraget startade 2018 (6). Den svenska modellen har dock fokus på tillgänglighet till befintliga produkter i stället för forskning och utveckling, vilket framför allt påverkar nivån på ersättningen. I litteraturen beskrivs ersättningen vid pull-modeller oftast som en garanterad fast årlig ersättning, medan den svenska modellen innebär en garanterad minsta årlig ersättning, se figur 2 nedan.

Figur 2. Schematisk figur över principerna för ersättningsmodellen.



Ersättningsnivån fastställdes till: volym säkerhetslager * pris per förpackning * 1,5.

Den definierade volymen för säkerhetslagret baseras på ett uppskattat medicinskt behov utifrån ett ”värsta tänkbara scenario”, och syftet är att klara oförutsägbara globala leveransproblem. För att definiera volymen förde Folkhälsomyndigheten dialog med kliniker i olika expertgrupper om hur stort ett säkerhetslager skulle behöva vara på ett sjukhus med perspektivet fyra år framåt i tiden, motsvarande en tänkt kontraktsperiod.

Vi extrapolerade också statistik över försäljning av de antibiotika som pilotmodellen avsåg samt över resistens och kliniska isolat för kontraktsåren. Syftet med detta var att uppskatta det faktiska behovet och att kontrollera det definierade säkerhetslagret (bilaga 1).

Efter dialog med experter och analys av försäljning och kliniska isolat fastslogs volymen på säkerhetslagret till den mängd som behövs för att behandla två patienter under en vecka på vart och ett av de 65 akutsjukhus som finns i Sverige. Detta motsvarar 2 600 doser (till exempel 260 förpackningar à 10 doser).

Den garanterade årliga ersättningsnivån från nationellt håll är vidare definierad till 150 procent av summan för säkerhetslagrets schablonvärde i kronor, för att kunna

täcka de administrativa och logistiska kostnader som företag har för att hålla produkten i Sverige.

Priset per behandling i uträkningen av den årliga ersättningsnivån baserades på ett medelpris för produkter inom det upphandlade området vid tidpunkten för upphandlingen.

Under förberedelsefasen utformades även en lagerincitamentsdel, alltså ytterligare en mekanism i ersättningsmodellen jämfört med de principer som angavs i uppdraget.

Lagerincitamentsdelen definierades till 10 procent av den årliga garanterade intäkten från nationell nivå. Den garanteras till samtliga produkter, även om den årliga försäljningen överstiger ersättningsnivån under avtalstiden eller om den hamnar precis under gränsen där ersättningen skulle bli mindre än 10 procent. Lagerincitamentsdelen motiverar företag vars årliga försäljningsintäkt överskrider gränsen för ersättning att fortsätta uppfylla kraven på tillgänglighet under hela avtalstiden, oberoende av faktisk försäljning.

En lagerincitamentsdel kan alltså ses som en extra pull-mekanism för produkter vars årliga försäljning ligger nära inträdeskravet eller prognostiseras att eventuellt överstiga det (i detta uppdrag en årlig försäljning på över 4 miljoner kronor). Avsikten är att den ska täcka de extra administrativa och logistiska kostnaderna för att ingå avtal och för att upprätthålla god tillgänglighet enligt avtalets definitioner.

Fördelning av kostnader mellan staten och regionerna

Den garanterade minimiersättningen ansågs behöva betalas från nationell nivå, det vill säga staten enligt uppdragets utformning som hänvisade till slutrapporten för uppdraget om tillgänglighet till antibiotika (dnr S2015/05372/FS). Därmed förutsattes att regionerna betalar för sin användning och i enlighet med gängse ansvarsprinciper. Efter varje kontraktår beräknas mellanskillnaden mellan den garanterade ersättningen och företagets faktiska intäkt från regionerna. Staten betalar mellanskillnaden till företagen. Genom denna princip delar regionerna och staten på kostnaden: Staten finansierar säkrad tillgänglighet och regionernas användning.

Regioner har enligt gällande regleringar ansvar att tillhandahålla läkemedel till inneliggande patienter. Dock finns fåtal områden där staten tar ett särskilt ansvar. Till exempel vaccin vid influensapandemier inklusive en extra buffert utöver det ordinarie ansvaret som regionerna har för antiviraler och smala antibiotika innan pandemiinfluesavaccinet finns tillverkat.

Då kostnadsansvaret för den föreslagna ersättningsmodellen om tillgänglighet inklusive kravet att hålla ett säkerhetslager inte finns beslutad, föreslår Folkhälsomyndigheten att staten ansvarar för denna kostnad. Detta i linje med andra områden för infektionssjukdomar där staten har ett utvidgat ansvar, till exempel för läkemedelsberedskap vid influensapandemier.

Folkhälsomyndigheten ansåg vidare att betalningsfördelningen där regioner betalar för sin användning var lämplig eftersom modellen på så vis inte påverkar regioners eller förskrivares val av produkter vid behandling genom någon ekonomisk fördel.

Hur många produkter ska ingå i avtal?

Att upphandla ett antibiotikum per terapiområde (antibakteriellt spektrum och indikationer) kan anses som tillräckligt för att uppfylla syftet med ersättningsmodellen, alltså att säkerställa tillgänglighet. Modellen ska också vara kostnadseffektiv för samhället och inte påverka marknaden. Att begränsa upphandlingen till en produkt per område kan ses som kostnadseffektivt men ändå patientsäkert.

I tidiga dialoger pekade läkemedelsföretag och regioner på en stor risk med upphandlingar med ”en till två vinnare”, nämligen att de produkter som inte vinner en nationell upphandling gör en ”nollprognos” för avtalstiden. Detta riskerar att leda till sämre tillgänglighet på sikt om antibiotika som inte vinner upphandlingen försvinner från den svenska marknaden. Det finns ytterligare skäl till att låta fler produkter ingå avtal, även om produkterna för terapiområdet huvudsakligen täcker samma bakteriella spektrum och har liknande indikationer, eftersom det finns skillnader mellan produkterna som kan vara avgörande för enskilda patienter. Professionen anser att det är viktigt att kunna ha tillgång till alternativa preparat. Dessutom kan oväntade händelser på marknaden försämra tillgängligheten i Sverige trots avtal om tillgänglighet.

Slutligen fastslog Folkhälsomyndigheten att fördelarna med att upphandla tillgänglighet till samtliga antibiotikaprodukter som uppfyller strikta obligatoriska krav för området överväger eventuella nackdelar, jämfört med en selektiv upphandling med en till två vinnare.

Upphandlingsorganisation

Som nämnts ovan fördes dialoger med flera olika intressenter för att fastställa organisationen för upphandling, och majoriteten ville se en nationell upphandling. Alternativet att varje region skulle genomföra en upphandling om tillgänglighet till antibiotika för ersättningsmodellen, eller att några regioner går ihop, bedömdes ineffektivt då varje avtal skulle hantera mycket små volymer. Olika lösningar diskuterades och analyserades utifrån erfarenheter av andra upphandlingsuppdrag hos Folkhälsomyndigheten (Uppdrag om lagerhållning av antibiotika för beredskapsändamål (dnr S2016/00236/FS)) och utifrån juridiska och praktiska förutsättningar.

Analysen tydde på att det var mest lämpligt att ha en myndighet som genom upphandling säkerställer tillgängligheten till antibiotikaprodukter i Sverige, men som inte styr över individuell prissättning, rangordnar eller på annat sätt begränsar utbudet genom avropsbara avtal med få produkter. Vid en nationell upphandling om tillgänglighet finns inget som hindrar att exempelvis regionerna eller Adda

Inköpscentral skapar egna ramavtal för motsvarande produkter om de vill. Folkhälsomyndigheten bedömdes vara den bäst lämpade myndigheten för upphandlingen.

Juridisk utredning av principerna

Pilotstudien skulle enligt regeringsuppdraget genomföras enligt de tillämpliga regelverken. Inför upphandlingen gjorde vi en utredning av de juridiska förutsättningarna enligt lagen (2016:1145) om offentlig upphandling, LOU, i direkt relation till statsstödsreglerna, se bilaga 2. Det valda upplägget gäller en öppen upphandling av tillgänglighet, där samtliga företag med produkter som uppfyller ska-krav kan ingå i avtal. Upplägget bedömdes inte utgöra otillbörligt statsstöd och beslutades vara mest lämplig princip.

Folkhälsomyndigheten har juridisk möjlighet att upphandla tjänsten tillgänglighet till vissa antibiotika eftersom vi har ett partihandelstillstånd hos Läkemedelsverket och inga samtycken från regioner krävs.

Genomförandefas

För pilotstudien föll valet på en öppen upphandling enligt LOU. Upphandlingen hade flera vinnare och tilldelades utifrån principen om ”fast pris” med flera tilldelade leverantörer, där det fasta priset är ersättning utifrån en fastslagen ersättningsmodell.

Kravspecifikation för ersättningsmodellen

Urvalet av och kravspecifikationen för typen av antibiotikaprodukter som var aktuella för pilotstudien gjordes i samverkan med Folkhälsomyndigheten och representanter för referensgruppen för antibiotikafrågor. Detta utfördes i oktober 2018 och baserades på arbetsmodellen ”Selektera fram produkter med risk för otillräcklig tillgänglighet och med ett särskilt medicinskt värde” som utarbetades inom regeringsuppdraget Tillgänglighet till antibiotika, december 2017 (dnr S2015/05372/FS) (4). Dessa produkter ansågs behöva modeller för förbättrad tillgänglighet. Det nu aktuella uppdraget fokuserar på upphandling av produkter som enligt arbetsmodellen kategoriseras till ”antibiotika med marknadsexklusivitet, med risk för otillräcklig tillgänglighet och bedömda ha särskilt medicinskt värde”.

I det tidigare regeringsuppdraget, Tillgänglighet till antibiotika, identifierade vi högprioriterade resistenstyper som bedömdes utgöra en nuvarande eller potentiell höggradig medicinsk risk i Sverige, enligt en framtagen bedömningsmodell, se tabell 1. De tre högst prioriterade resistenstyperna blev karbapenemresistenta Enterobacteriaceae, karbapenemresistenta *Pseudomonas aeruginosa* och karbapenemresistenta *Acinetobacter baumannii*. Denna prioritering överensstämmer väl med WHO:s ”critical priority pathogens” (7). De antibiotika vi valde att upphandla i pilotstudien ska vara aktiva mot en eller flera av dessa resistenstyper.

Tabell 1. Kriterier för värdering av identifierade resistenstyper.

Kriterium/Poäng	1	2	3
Trend vid infektion (a)	Minskande incidens	Stabil incidens	Ökande incidens
Behandlings-möjligheter och behov (inkluderat AMR (b))	Medicinsk behandling med acceptabel säkerhetsprofil och ekologisk profil finns tillgänglig	Etablerad medicinsk behandling finns men det finns behov av effektivare eller säkrare behandling, specifik beredningsform	Effektiv behandling saknas eller är starkt begränsad på grund av antibiotikaresistens
Behov av sjukvårdsresurser, primärvård och sjukhusvård per patient med aktuell infektion	Patogenen/resistenstypen orsakar infektioner som föranleder mycket lågt behov av sjukvårdsresurser	Patogenen/resistenstypen orsakar infektioner som föranleder lågt till måttligt behov av sjukvårdsresurser	Patogenen/resistenstypen orsakar infektioner som föranleder ett betydande behov av sjukvårdsresurser

(a) Främst avseende invasiva infektioner.

(b) AMR: Antimikrobiell resistens.

Ska-krav för upphandlingen sattes så att produkter som upphandlas har avsedd effekt och önskad säkerhetsprofil. Marknadsskydd bedömdes inte vara ett avgörande krav.

För ingående antibiotikaprodukter sattes följande kravspecifikation upp:

1. Krav på förutsättningar för ersättningsmodellen

Ersättningsmodellen avser antibiotika som ej finns tillgängliga eller riskerar att ha bristande tillgänglighet på den svenska marknaden. Det årliga försäljningsvärdet för läkemedlet (substans+beredningsform+styrka) ska inte överskrida 4 miljoner SEK föregående år.

2. Obligatoriska krav på läkemedlet

2.1 Produkten ska ha erhållit centralt marknadsgodkännande (MA) av Europeiska kommissionen under de senaste sex åren, eller ha en sannolik förväntad MA under 2020 med planer att marknadsföra produkten i Sverige.

Leverantören ska påvisa kravuppfyllnad av ovan genom att tillhandahålla godkänd produktresumé, alternativt dokumentation som styrker att godkännande förväntas under 2020.

2.2 Läkemedlet ska ha ett antibakteriellt spektrum med påvisad god aktivitet mot multiresistenta Enterobacteriaceae, inklusive stammar med produktion av karbapenemaser, och/eller mot karbapenemresistenta *Pseudomonas aeruginosa* och/eller karbapenemresistenta *Acinetobacter baumannii* (dvs. av WHO klassade som critical priority pathogens, 2017).

Leverantören ska påvisa kravuppfyllnad av ovan genom att tillhandahålla bevis om påvisad aktivitet enligt godkänd svensk produktresumé (SmPC), alternativt att antibiotikan är bedömd som aktiv mot karbapenemresistenta Enterobacteriaceae och/eller karbapenemresistenta *P. aeruginosa* och/eller karbapenemresistenta *A. baumannii* av myndighet eller internationellt expertorgan som EUCAST, Läkemedelsverket eller motsvarande.

2.3 Läkemedlet ska vara EU-godkänt/förväntas ett sannolikt centralt godkännande under 2020, för behandling av vuxna patienter avsett att användas vid minst två av följande indikationer:

- komplicerad intraabdominell infektion
- komplicerad urinvägsinfektion inklusive akut pyelonefrit
- sjukhusförvärvad pneumoni
och/eller
- infektioner orsakade av aeroba gramnegativa organismer hos patienter med begränsade behandlingsalternativ.

Leverantören ska påvisa kravuppfyllnad av ovan genom att tillhandahålla godkänd produktresumé alternativt dokumentation på kravuppfyllnad, som styrks av att godkännande förväntas under 2020.

2.4 Antibiotikan ska ha baktericid effekt, d.v.s. avdödande effekt som leder till bakteriell celldöd vid terapeutiska koncentrationer.

Leverantören ska påvisa kravuppfyllnad av ovan genom att tillhandahålla godkänd produktresumé, alternativt dokumentation på kravuppfyllnad, som styrks av att godkännande förväntas under 2020.

2.5 Läkemedlet ska ha en säkerhetsprofil liknande den för befintliga betalaktamantibiotika.

Leverantören ska påvisa kravuppfyllnad av ovan genom att tillhandahålla godkänd produktresumé, alternativt dokumentation på kravuppfyllnad, som styrks av att godkännande förväntas under 2020.

Upphandlingsunderlag innehöll även följande grundläggande komponenter:

- Krav på leverantörer – Uteslutningsgrunder och kvalificeringskrav.
- Ersättningsmodellen och krav för att kvalificera sig till den – försäljningsvärden föregående år samt krav på produkten enligt ovan.
- Avtalsvillkor – förutsättningarna för att erhålla ersättning, upprättande av lager, krav på leverans, miljökrav, med mera som krävs för att säkerställa tillgängligheten av produkterna på den svenska marknaden.

Se bilaga 3 för upphandlingskraven i sin helhet.

Utöver ovan krav gällande indikation och säkerhet ställdes krav på leveranstid och att läkemedelsföretagen tecknar avtal med distributörer och ansvarar för lagerhållning av säkerhetslagret och ägandet av detta.

Validering

Samtliga krav enligt ovan måste kunna kontrolleras av den upphandlande myndigheten. Gruppen undersökte möjligheten att använda olika former av poängsystem, men hade svårt att fastställa objektiva utvärderingskriterier utöver de uppställda obligatoriska kraven. Transparensprincipen som tillämpas vid upphandling dikterar att det ska vara tydligt för en leverantör hur dennes erbjudna produkter kommer att utvärderas objektivt och enskilt utan att ställas i relation till andra anbudsgivare för utvärdering. Därför infördes inte något särskilt poängsystem i upphandlingen eftersom detta kunde begränsa möjligheterna att få in flera produkter och minska underlaget för att utvärdera pilotstudien och ersättningsmodellen.

Upphandlingen

Upphandlingen låg öppen för anbud under perioden 8 maj–8 juni 2020. Samtliga produkter i de lämnade anbuden uppfyllde ska-kraven. Upphandlingen resulterade i tjänsteavtal med fyra företag och fem antibiotikaprodukter, varav samtliga sjukhusprodukter: Recarbrio (imipenem, cilastatin och relebaktam), Zerbaxa (ceftolozansulfat och tazobaktam), Vaborem (meropenem och vaborbaktam), Fetcroja (cefiderokol) och Fosfomycin Infectopharm (fosfomycin).

Avtalen gällde perioden 15 juli 2020–15 juli 2022, med möjlighet till förlängning i upp till 24 månader. Förlängning kunde ske vid ett eller flera tillfällen. Alla avtal som ingår i pilotstudien förlängdes slutligen till den 31 december 2022.

Företagen meddelade Folkhälsomyndigheten när produkterna fanns tillgängliga och från vilket datum ersättningen skulle börja beräknas. Ersättningen började därför räknas från olika datum.

Företagen skickade regelbundet (kvartalsvis och årsvis) rapporter till Folkhälsomyndigheten över lagerstatus och försäljning för de ingående produkterna. Dessa rapporter, i kombination med apotekens försäljningsstatistik från regionerna, användes för att validera fakturaunderlagen inför utbetalningarna av ersättningen.

Utbetalningar för tillgänglighet

Folkhälsomyndigheten har hittills gjort utbetalningar till företag vid två tillfällen:

- period 1 (startdatum då produkt fanns i lager–31 december 2020)
- period 2 (1 januari 2021–31 december 2021)

Folkhälsomyndigheten kommer dessutom att göra en slutlig utbetalning för ytterligare en period:

- period 3 (1 januari 2022–31 december 2022).

Tabell 2 nedan summerar utbetalningarna för period 1 och 2. Utbetalning för sista perioden kommer att redovisas i slutrapport 2.

Startdatumet var det datum då företagen hade upprättat ett säkerhetslager, och därmed hade rätt till ersättning från staten enligt modellen. Slutligen blev startdatumet den 15 juli 2020 för två produkter, den 24 augusti för en produkt och den 1 december för en produkt. Den femte produktens startdatum blev den 1 januari 2021, och det ingick inte i faktureringsperiod 1.

Vid beräkning av den årliga ersättningen utgick vi från maximal ersättning och subtraherade sedan summorna från företagens försäljning till regionerna och eventuella fel (beställningar som inte levererades till sjukhus inom 24 timmar eller för liten lagervolym i Sverige). Ett fel motsvarar värdet av en dag i avtalet. Maximalt ett fel per dag drogs av när kraven på tillgänglighet inte uppfylldes. Alla

dagar i avtalet var lika mycket värda, se figur 3 formel för beräkning av ersättning till företagen.

Figur 3. Beräkningsformel för den faktiska nationella ersättningen per produkt och avtalsperiod.

$$\frac{3\,600\,000 \text{ kr}}{365 \text{ dagar}} \times \text{antal dagar i kontrakt} - \text{försäljning} - \text{fel} \times \frac{3\,600\,000 \text{ kr}}{365 \text{ dagar}} + \frac{400\,000 \text{ kr}}{365 \text{ dagar}} \times \text{antal dagar i kontrakt}$$

Tabell 2. Resultat utbetalningar per produkt i avtalet, faktureringsperiod 1 och 2.

Produkt	Utbetalning faktureringsperiod 1 (2020)	Utbetalning faktureringsperiod 2 (2021)
Produkt A	338 798 kr	3 451 144 kr
Produkt B	1 765 695 kr	2 861 800 kr
Produkt C	0 kr	400 000 kr
Produkt D	151 453 kr	0 kr
Produkt E	1 407 565 kr	3 886 150 kr

Totalt köpte regionerna 276 förpackningar under 2020 och 746 under 2021.

Utvärderingsfas

Utvärdering har gjorts för att analysera om modellen är ändamålsenlig, effektiv och förenlig med regelverken. Utvärderingen (så kallad följeforskning) har genomförts kontinuerligt under hela pilotstudien för att löpande kunna justera modellen vid behov. Sex olika följeforskningsprojekt har genomförts för att utvärdera modellen:

1. Tillgänglighet före och efter implementering av ny ersättningsmodell
2. Omsättning av säkerhetslagret
3. Kliniska och ekonomiska konsekvenser av ersättningsmodellen
4. Upphandlingsprocess, organisation och upphandlingsavtal samt principerna i modellen
5. Återkoppling från läkemedelsföretag och LIF på beräkningsprincipen för storlek på nationell årlig utbetalning
6. Intresset hos läkemedelsföretagen

Delprojekt 1. Tillgänglighet före och efter implementering av ny ersättningsmodell

Modellen som testades i pilotstudien ska säkerställa tillgängligheten till antibiotika i Sverige. Tillgängligheten har definierats som leverans nästkommande dag (om beställningen görs före klockan 16 och den följande dagen är en helgfri vardag) samt en lägsta garanterad lagervolym. Lagret ska enligt avtal vara lokaliserat i Sverige.

Syftet var att undersöka om pilotmodellen har gett svensk sjukvård bättre tillgänglighet till de antibiotika som ingår i pilotstudien och om den har påverkat försäljningen av motsvarande preparat, vilket kan bidra till lägre intäkt av och sämre tillgång till andra produkter. Vi ville också undersöka tidpunkt för lansering av de nya preparaten i Sverige jämfört med ett urval av andra EU-länder.

Testet gjordes som en tidsserieanalys av antibiotikaprodukterna i avtalet inom pilotstudien och andra relevanta antibiotika när det gäller försäljning (källa: Ehälsomyndigheten, Concise), brister och restsituationer för dessa antibiotika (källa: Läkemedelsverket) och marknadsföringsdatum för dessa produkter i Sverige jämfört med andra nordiska eller europeiska länder (källa: IQVIA).

Tillgänglighet av produkter i avtal för svensk sjukvård

I oktober 2019, inför upphandlingen inom ramen för pilotstudien, skickade Folkhälsomyndigheten frågor till samtliga 21 regioner om leveranstider för den typen av produkter som skulle ingå i upphandlingen (Zerbaxa och Zavicefta som fanns på marknaden). Totalt 10 av 21 regioner svarade på frågorna. Det framgick att leveranstiden för dessa produkter generellt var god men varierade något

beroende på avtal med leverantörer (t.ex. Apoteket AB) och i sin tur logistiktjänsteleverantör (Tamro eller Oriola).

Rapporter från läkemedelsföretagen om leveranser inom ramen för pilotstudien (från avtalsstart och till slutet av 2021) anger att alla utom två beställningar följt den leveranstid som anges i avtalet, dvs. ”leverans senast nästa dag från beställning (helgfri vardag) om beställning är gjord senast kl. 16”. Detta krav i linje med leveranskravet i förordningen 2009:659 om handel med läkemedel. Trots förordningens krav tycks alltså ett krav i tillgänglighetsavtal kunna leda till ökad följsamhet och snabbare leverans.

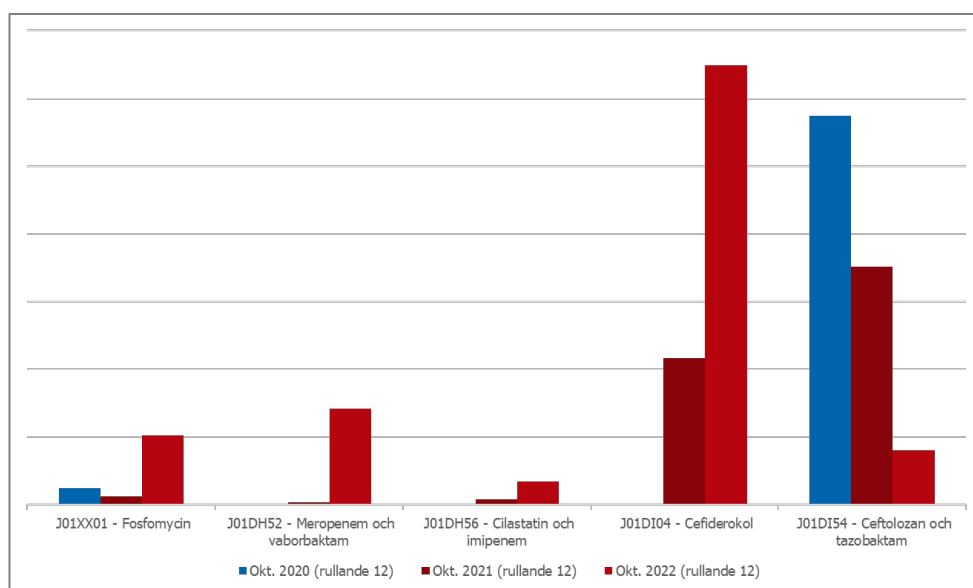
Slutsats

Krav på snabb leverans bör enligt pilotstudien fortsatt ingå i avtalen om tillgänglighet, trots författningstexten. Snabb tillgång till rätt produkt kan ha stor betydelse för svårt sjuka patienter.

Marknadspåverkan- försäljning av produkter i avtal och av jämförelseprodukter

Försäljningen av de fem produkter som ingått i pilotstudien ökade 2020–2022 mätt i sålda förpackningar. Zerbaxa var restnoterat globalt under december 2020–mars 2022, så försäljningen ser ut att minska under kontraktsåren. Fetcroja fanns tillgängligt på den svenska marknaden från januari 2021 och är den produkt vars försäljning ökat mest (figur 4). Försäljningen av samtliga produkter som ingår i avtalen har minskat något sedan Zerbaxa återintroducerades våren 2022. Zerbaxa tycks ha kommit upp i samma försäljningsnivå som före restsituationen.

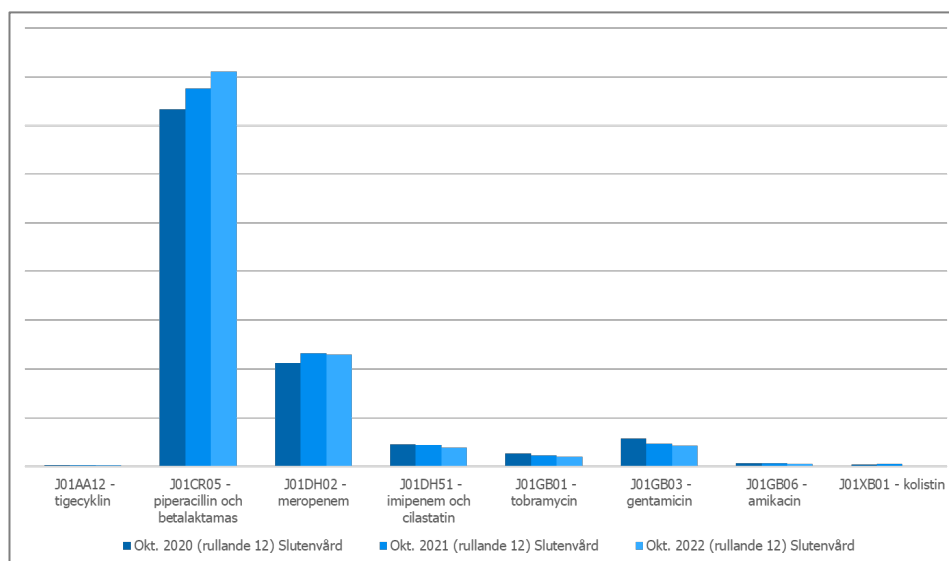
Figur 4. Försäljningsvolym antibiotika i avtal om ersättning per rullande 12-månadersperioder.



Källa: Concise, E-hälsomyndigheten.

I analysen jämförde vi även försäljningen av andra relevanta rekvisitionsantibiotika med liknande indikation och aktivitetsprofil (figur 5). För piperacillin-tazobaktam och meropenem har försäljningen ökat respektive varit stabil medan övriga preparat har minskat sin försäljning under senaste 12-månadersperioden (november 2021–oktober 2022) jämfört med de föregående 12 månaderna. Ökningen för piperacillin-tazobaktam beror troligen på restproblemen 2019 och 2020 (Källa: Läkemedelsverket, lista över avslutade restanmätningar, 2022-11-09 <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/forskrivning/restsituationer#hmainbody5>). Totalt ökade försäljningen av antibiotika (J01) till slutenvård under dessa jämförelseperioder.

Figur 5. Försäljning jämförelseantibiotika per rullande 12-månadersperioder.



Källa: Concise, E-hälsomyndigheten.

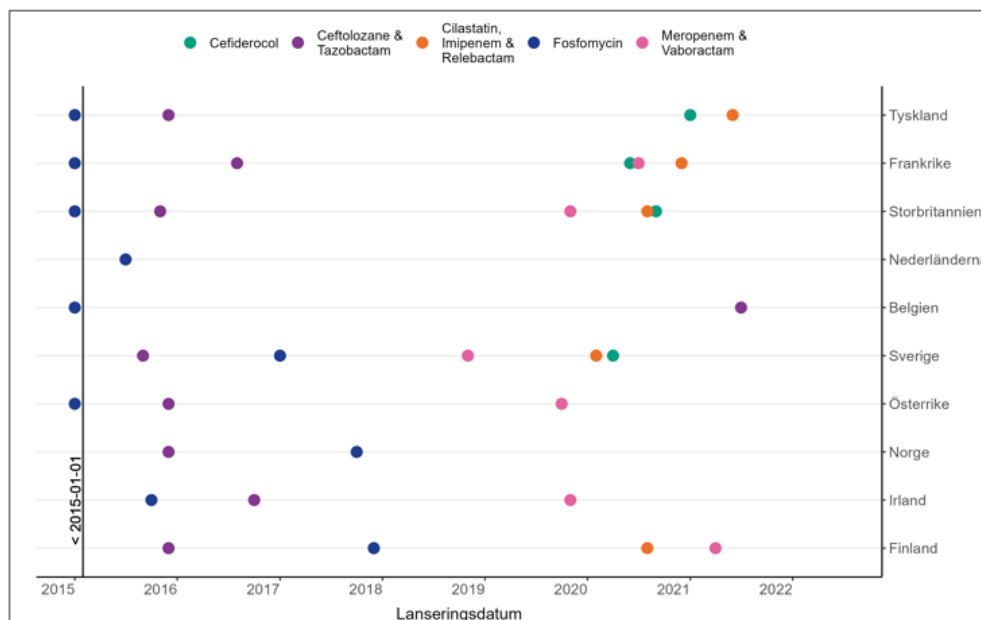
Slutsats

Tillskottet av de nya antibiotikaprodukterna på den svenska marknaden genom detta uppdrag har lett till minskad försäljning av vissa andra slutenvårdsprodukter. Att introducera en ersättningsmodell för vissa antibiotikaprodukter kan alltså påverka marknadsförhållanden och i förlängningen leda till minskad tillgång till andra produkter om de tappar försäljning. Det är viktigt att bevaka försäljningen och påverkan på den övriga antibiotikamarknaden om en ersättningsmodell likt den i pilotstudien implementeras, så att inte marknaden blir skörare än vad den redan är. Det är möjligt att vissa jämförelseantibiotika har ersatts av de som ingått i pilotstudien av medicinska skäl; det är en utveckling som är förväntad, men som hade fördröjts om pilotpreparaten blivit tillgängliga vid en senare tidpunkt. I pilotstudien har produkter med god säkerhetsprofil introducerats på marknaden tack vare kraven i upphandlingen. Utvecklingen under kontraktsåren är därmed positiv ur ett patientsäkerhetsperspektiv.

Lanseringsdatum för de nya antibiotika i Sverige jämfört med Europa

Analysen visar att Sverige fick tillgång till 4 av 5 pilotpreparat tidigare än genomsnittet för de nio jämförelseländerna (figur 6).

Figur 6. Tidpunkt för lansering av läkemedlen som ingår i pilotmodellen i Sverige och nio andra EU-länder.



Källa: IQVIA

Tyskland, Frankrike och Storbritannien har vardera över 65 miljoner invånare och borde inte ha samma problem som Sverige med att små marknader är oattraktiva för tillverkarna. Bortsett från de tre visar figuren att Sverige haft tidig tillgång till samtliga preparat jämfört med de andra lite mindre länderna. Detta behöver dock inte enbart bero på den ersättningsmodell som används i pilotstudien. Däremot är det rimligt att anta att den fasta minimiersättningen på 4 miljoner kronor har haft en positiv inverkan eftersom flera produkter inte har lanserats överhuvudtaget i flera av de lite mindre länderna.

Delprojekt 2. Omsättning av säkerhetslagret

Lagret ska enligt krav finnas i Sverige. Det finns inget i upphandlingsunderlagen som hindrar att produkter omfördelas till andra länder för att undvika att de kasseras.

Syftet var att utvärdera om lager omfördelas i praktiken eller om produkter kasseras, och analysera vilka möjligheter till omfördelning som regelverken ger. Vi ville också uppskatta kostnaderna för att omsätta säkerhetslager.

Uppgifter samlades in från företagen inom ramen för följeforskning.

Omfördelning andra marknader

I Sverige tillämpas DTP-modellen ("Direct to Pharmacy") som innebär att läkemedelsbolagen ger en logistiktjänsteleverantör i uppdrag att lagerhålla och distribuera produkter till apotek och sjukhus. Tamro och Oriola är inte "traditionella grossister" som köper och säljer produkter, utan så kallade tredjeparts logistiktjänsteföretag. Deras tjänster styrs genom avtal med läkemedelsbolagen.

Omsättning av produkter som sätts på lager hos Tamro eller Oriola styrs genom avtal i flera led, mellan t.ex. leverantör och MAH (innehavare av marknadsföringstillstånd) samt reglerat igenom industrins och myndigheters överenskommelse om god tillverkningssed GMP (Good Manufacturing Practice) och god distributionssed GDP (Good Distribution Practice). Dessutom finns nationella regler för förpackningsmärkning. Företagen i pilotstudien anser att dessa avtal och regelverk är snåriga, och sammantaget är det svårt att distribuera om produkter som finns i lager i Sverige till andra länder, trots dispens att slippa svensk text på läkemedelsförpackningarna. Ett av läkemedelsföretagen skrev så här:

Våra kollegor på Supply & Demand arbetar ständigt med att justera lagervolymer i Sverige till den faktiska användningen. Eftersom det oftast endast finns ett eller två (i sällsynta fall kanske tre språk) på etiketterna är det omöjligt, eller i bästa fall väldigt omständligt, att skicka varor från ett land till ett annat är det väldigt ovanligt och sker endast vid risk för "stock-out"/brist i det mottagande landet. Om lagernivån är för hög och/eller efterfrågan minskar ökar naturligtvis risken att vara som har kort hållbarhet måste kasseras.

Ett annat gav följande svar:

För vår produkt har vi nordiska förpackningar. Vi kan inte sälja vår produkt till andra länder än de i Norden (styrs av kontrakt med MAH) och vi säljer aldrig läkemedel med kortare hållbarhet än nationella krav, ofta minst 4–6 månader.

Kassering

Företagen med låg försäljning verkar ha haft svårt att omfördela de lager som Folkhälsomyndigheten byggt upp inom pilotstudien.

För en av produkterna med lägst användning kasserades närmare 1 500 förpackningar på grund av dålig hållbarhet under 2021. Lagret fylldes på med nya batcher som har utgångsdatum 2024, och för dem beräknas kasseringen bli cirka 1 200 av de totalt 2 000 förpackningarna (beräkning gjord i slutet av augusti 2022).

Slutsats

Modellen i pilotstudien omfattade krav på lagervolym och krav på att lagret ska finnas i Sverige, men följeforskningen tyder på att dessa krav inte är effektiva eller ändamålsenliga eftersom företagen har fått kassera viktiga produkter som det råder brist på i andra delar av världen. Vi har belyst de snåriga avtal och regelverk som präglar läkemedelsindustrin och som leder till kassation, troligen även för andra äldre antibiotikaprodukter. Resultatet visar att det är enklare att distribuera

förpackningar mellan nordiska länder än internationellt, bland annat på grund av möjlighet att använda samma logistikjänsteleverantör. En gemensam nordisk upphandling om tillgänglighet kan alltså ha en fördel eftersom det troligen skulle minska kassering och dela nyttan av upphandlingen.

Delprojekt 3. Kliniska och ekonomiska konsekvenser av ersättningsmodellen

Syftet var att utvärdera kostnaderna för pilotmodellen och målet att ta reda på om pilotmodellen är ett kostnadsmässigt rimligt sätt att säkerställa tillgängligheten till vissa antibiotika.

Kostnaderna för modeller kan utvärderas på flera sätt:

- Jämföra kostnaden för pilotpreparaten i Sverige med kostnaden i andra europeiska länder.
- Beräkna de totala kostnaderna för tillgänglighet, det vill säga totalt utbetald ersättning genom pilotmodellen.
- Resonera om kliniska konsekvenser för svensk sjukvård om dessa antibiotika inte var tillgängliga.
- Beskriva hur produkterna inom pilotstudien användes inom vården.

Resultaten redovisas i nästa rapport (våren 2023).

Delprojekt 4. Upphandlingsprocess, organisation och upphandlingsavtal samt principerna i modellen

I detta delprojekt utvärderas och analyseras principer och processer i modellen utifrån hur den faktiskt har fungerat i pilotstudien – om de är effektiva och ändamålsenliga eller behöver justeras.

I pilotstudien finansieras den nationella delen av ersättningsmodellen av medel från Vinnova. Därför är en viktig del i detta projekt att utreda och ge förslag på vem som kan och bör genomföra upphandlingen och skriva avtal i en eventuell förlängning efter pilotstudiens slut, och hur detta i så fall ska finansieras.

Målet var att ge regeringen en rekommendation om en effektiv och ändamålsenlig lösning för upphandling och en princip för tillgänglighetsmodellen.

Följeforskningen utgår från våra tidigare beslut om processen för upphandlingen, och vi analyserar retrospektivt om de var ändamålsenliga och effektiva.

Avgränsningar är att ersättningsmodellen och urvalsprinciperna för potentiella antibiotikakandidater ska gå att tillämpa på svenska förhållanden och följa lagstiftningen.

Följeforskningsprojektet omfattar analys av

- metoden för att välja upphandlingsområde och omfattning

- kraven på säkerhetslagrets storlek och lokalisering
- principen om ersättning som är delvis frikopplad från försäljning
- principen om en lagerincitamentsdel
- principen om sanktioner
- miljökraven
- avtalens längd
- upphandlingsförfarandet
- upphandlingen av tillgänglighet enligt upphandlingslagstiftningen
- upphandlingsorganisationen samt ansvarsfördelning och finansiering
- kartläggning och uppskattning av tids- och resursåtgång för modellen om den förlängs, alltså kostnaden för att implementera modellen.

Metoden för val av upphandlingsområde och omfattning

Principerna för att välja upphandlade terapiområden inför pilotstudien baserades på en prioritering som Folkhälsomyndigheten gjorde tillsammans med oberoende experter. Genom den identifierade vi resistenstyper som bedömdes vara eller kunna bli en höggradig medicinsk risk i Sverige, och de stämde väl överens med WHO:s ”critical priority pathogens”. Prioriteringen baserades på en metod som vi tidigare tagit fram (se bilaga 4).

Inledningsvis i uppdraget fanns en inställning om att ersättningsmodellen skulle testas för en eller två produkter per terapiområde (aktivitet mot de identifierade resistenstyperna). Med den principen skulle vi välja produkter för upphandling genom ett ytterligare poängsystem som också finns beskrivet i tabell 5 i bilaga 4.

Vi valde dock att inte upphandla en eller två produkter per område, efter dialog med intressenter och med tanke på erfarenheter från tidigare uppdrag om upphandlingar i Sverige, eftersom det ansågs kunna ge sämre tillgänglighet. Modellen skulle i så fall riskera att motverka syftet, dvs. att stärka tillgängligheten. Vi valde istället att upphandla samtliga produkter som uppfyllde karvprofilen.

Erfarenheter från pilotstudien talar vidare för att det är bra med flera produkter med liknande spektrum på marknaden om något oväntat händer. Exempelvis var Zerbaxa (en av pilotprodukterna) restnoterad globalt i över ett år under pilotstudien. Om avtalet endast omfattat en eller två produkter hade det varit mycket skört. Andra erfarenheter av oförutsägbara händelser är den långvariga globala bristen på piperacillin och tazobaktam 2017. Under pilotstudien har vi även sett oväntat stor global efterfrågan till följd av covid-19-pandemin. Ett av företagen i pilotstudien önskade därför att omfördela produkter till andra marknader.

Det är dock viktigt med tydliga och transparenta kriterier för att en produkt ska kvalificera sig för ersättningen och få vara kvar inom avtalet, ifall ersättningsmodellen ska användas vidare utanför pilotstudien och för att säkra god ekonomisk hushållning.

En produkt som precis uppfyller kraven bör kunna väljas bort om marknaden ändå inte önskar den och om försäljningen inte ökar under avtalsperioden – eller, i framtiden, om den inte ökade under den föregående avtalsperioden. Syftet med ersättningsmodellen är att säkra antibiotika av särskild vikt och inte att finansiera produkter eller leverantörer som marknaden inte vill ha, när det finns fördelaktigare alternativ. Här behöver man väga behovet av ett brett sortiment i reserv mot kostnaderna för samhället.

Eventuellt nya produkter ska få möjlighet att ingå i ett avtal vid det ordinarie upphandlingstillfället.

Slutsats

Metoden för att prioritera terapiområden anses vara lämplig även om modellen ska användas vidare efter pilotstudien. Resistensutveckling är dock en global dynamisk process, så en viktig fråga är hur ofta denna prioritering bör göras om modellen blir permanent. Folkhälsomyndigheten bedömer att principerna för att välja produkter, upphandlingens omfattning och kravspecifikation har fungerat väl för pilotstudien och bör fortsatt användas om modellen blir permanent. Vi föreslår att terapiområden prioriteras inför varje nytt upphandlingstillfälle eller inför förlängning av ett avtal, eller med viss regelbundenhet utifrån förändrat resistensläge. För lågsäljande produkter som inkluderats i modellen behövs en individuell bedömning inför varje avtalsförlängning men principen bör vara att vi inte ska fortsätta att betala för produkter som inte efterfrågas.

Krav på storlek och lokalisation för säkerhetslagret

Modellen ska inte bidra till en ökad global kassation av de viktiga produkter som ingår. Inledningsvis var tanken att ha ett virtuellt säkerhetslager, men i de tidiga dialogerna menade flera företag att lagret bör finnas i Sverige och därför ändrades kravställningen i upphandlingsunderlagen. Avsikten från Folkhälsomyndigheten var dock att säkerhetslagret fortsatt skulle vara ett omsättningslager, det vill säga att produkterna ska kunna säljas vidare om de inte används i Sverige. Ett sätt att underlätta detta är att Läkemedelsverket godkänner engelsk märkning för dessa produkter. Inför upphandlingen hade vi en dialog med Läkemedelsverket om en snabbprocess för beslut om engelsk märkning på produkterna, vilket också har införts.

För att analysera om osålda produkter omdistribuerats eller kasserats har vi ställt frågor till företagen.

I upphandlingen var detta ett krav på säkerhetslager:

Leverantören ska säkra att lagrets storlek per kvartal motsvarar föregående kvartals försäljning gånger 2, dock ska lagret minst motsvara två veckors behandling vid respektive akutsjukhus i Sverige av aktuellt produkt.

I avtalen finns ett kompletterande krav om ett introduktionslager som ska byggas upp under första avtalsåret för produkter godkända av Europeiska kommissionen inom 365 dagar före avtalsstart. Introduktionslagret definierades så här:

Första avtalsåret ska lagernivån uppgå till minst 25 % av garanterad lagervolym, det vill säga vad som krävs för att behandla en patient 14 dagar vid alla akutsjukhus i Sverige. Skulle förbrukningen vara högre än 25 % av garanterad lagervolym ska istället 200 % av förbrukningen de senaste 3 månaderna tillgodoses.

Storleken på lagret har definierats genom dialog med infektionsläkare om behovet vid det värsta tänkbara medicinska scenariot.

Genom upphandlingen i pilotstudien tecknades avtal för fem produkter, varpå denna kravställning (efter att lager byggts upp) resulterade i ett säkerhetslager på 3 786 stycken förpackningar, motsvarande 10 veckors behandling för en patient per akutsjukhus i Sverige, dvs. 650 veckors behandling i Sverige. Tillgängliga försäljningsdata indicerar att kravet på säkerhetslagrets storlek sattes med onödigt stor marginal, främst beroende på att upphandlingen slutligen gällde flera (fem) produkter med liknande användningsområden. Vid ett stort utbrott kan en veckas behandling för två patienter per akutsjukhus anses som rimligt.

Slutsats

Med tanke på att fem produkter ingick i pilotstudiens avtal kan volymkraven på säkerhetslagret anses för stora för det medicinska behovet. Dessutom har pilotstudien belyst svårigheten att distribuera om produkter till andra marknader på grund av avtal i leveranskedjan och regelverk, oavsett om förpackningen har engelsk text eller nordiska texter. Pilotstudien visar att kraven på lagrets storlek bör justeras om ersättningsmodellen ska användas vidare. Kravet på ett fysiskt lager i Sverige anses vara lämpligt även i fortsättningen för att säkra tillgången här i landet. Om nationsgränserna stängs, t.ex. vid en pandemi eller ett höjt säkerhetsläge, riskerar leveranser av läkemedel att stoppas och modellen säkrar inte tillgänglighet om produkterna inte finns fysiskt i Sverige. Dock behövs en tydligare definierad gräns för vad som ska ingå i ett beredskapslager eller ett lager för vardagsförsörjning.

Principen delvis frikopplad ersättning från försäljning

Den ersättningsmodell som användes i pilotstudien bygger på principen om delvis frikoppling från försäljning, och den har fungerat bra i svensk kontext. Avsikten var att säkra tillgänglighet till produkter som ingår i avtal utan att påverka användningen av dessa produkter eller den övriga antibiotikamarknaden. Pilotstudien visades uppnå just dessa ambitioner. Företagens intäkt är alltså inte helt frikopplad från användningen, och nackdelen med det är att företagen fortsatt har incitament för att öka försäljningen. Dock bedömer vi att Sverige har ett starkt regelverk för marknadsföring av forskningsläkemedel och en tradition av att följa behandlingsriktlinjer och använda antibiotika på ett ansvarsfullt sätt i sjukvården.

Slutsats

Principen om delvis frikopplad ersättning har fungerat väl och vi rekommenderar att behålla den om ersättningsmodellen ska användas vidare. Vi fortsätter att analysera och diskutera nivån på den garanterade ersättningen, och redovisar våra slutsatser i slutrapporten för regeringsuppdraget under våren 2023.

Principen om en lagerincitamentsdel

I förberedelsefasen lade vi till en lagerincitamentsdel som en extra pull-mekanism. Under pilotstudien har ersättningen för två produkter av fem överskridit den garanterade nivån, och för dem har företagen endast fått lagerincitamentsdelen från nationellt håll. Utvärderingen visar att mekanismen uppfyller sitt syfte som en extra pull-mekanism för nya produkter vars försäljning kan antas ligga i närheten av den garanterade lägsta ersättningen från nationellt håll. Vi ser också att de produkter vars försäljning överskridit ersättningsnivån fortsatte att uppfylla kriterierna om tillgänglighet enligt avtal (leveranstid och säkerhetslager) mot ersättningen enligt lagerincitamentsdelen. Mekanismen motiverar alltså företag att behålla sina produkter på den svenska marknaden och i lager enligt avtal, även när försäljningen överskrider ersättningsnivån.

Slutsats

Lagerincitamentsdelen kan ses som nödvändig och bör finnas kvar i en eventuell förlängning. Nivån bör dock ses över inför varje upphandling för att motsvara kostnaderna på marknaden.

Principen om sanktioner

Avtalet innehåller inte bestraffningar i form av viten om företagen inte levererar enligt avtal, utan endast nedsatt ersättning. Om de inte fullföljer kraven på tillgänglighet finns däremot möjlighet att avsluta avtalet i förtid. Inga viten planeras i nuläget. Under pilotstudien har detta fungerat väl, och leverantörerna har varit måna om att uppfylla avtalet tillfullo. En leverantör drabbades av produktionsproblem och återkallade produkten under en tid och fick därmed ingen ersättning, men inte heller någon bestraffning. När produkten återlanserades kom den tidigt till Sverige jämfört med andra länder, enligt leverantören tack vare avtalet.

Projektet har dock uppmärksammat att en illvillig leverantör skulle kunna utnyttja detta system genom att kvalificera sig för och ta emot ersättning under en period när efterfrågan är låg utan att behöva göra några större ansträngningar. Om leverantören får problem kan den enkelt backa ur och låta bli att leverera utan risk för hårda sanktioner.

Slutsats

Det behövs en tydligare balans mellan vad som är godtagbara leveransproblem, då ersättningen bara ska minska, och situationer där det blir aktuellt med ett vite

och/eller återbetalning av ersättningen. Det senare gäller om intentionen inte varit att säkra tillgängligheten när den behövs som mest. Ett tillägg om vite eller återbetalning kan vara lämpligt i en eventuell förlängning.

Kravställningen miljö

I upphandlingen inkluderades Upphandlingsmyndighetens baskrav för miljö (8). Syftet med ersättningsmodellen är att säkra tillgänglighet till befintliga produkter och högre miljökrav än dessa baskrav skulle kunna göra modellen mindre effektiv. Miljöaspekten i tillverkning av antibiotika är dock väldigt viktigt för resistensproblematiken och kan inkluderas i ett senare skede. Vi avser att noggrant följa Läkemedelsverkets, TLV:s och E-hälsomyndighetens uppdrag om miljöpremie och pilotstudie om miljökrav (9). Det uppdraget omfattar vissa läkemedel i förmånssystemet och kommer inte att direkt påverka detta uppdrag. Däremot kan vissa kriterier som utformas inom ramen för det uppdraget möjligen användas även för slutenvårdsprodukter.

Slutsats

Ersättningsmodellen kan eventuellt kompletteras med ytterligare miljökriterier. Effekten av det måste då sättas i relation till syftet att säkra tillgänglighet till särskilt medicinskt viktiga antibiotika.

Avtalens längd

Avtalens längd bestämdes till två år med möjlighet till förlängning i ytterligare två år, utifrån uppdragets längd och vanligt förekommande perioder i offentliga upphandlingar. Erfarenheter från pilotstudien talar för att avtalsperioder inte bör vara för korta. Företagen vill se längre avtalsperioder för att öka förutsägbarheten eftersom det ofta är långa ledtider för avtal och beställning från leverantör och krav på storlek på batcher.

Slutsats

Inför en ny upphandling bör man göra en avvägning mellan företagets önskemål, det aktuella resistensläget och arbetsinsatsen för upphandlaren. Vi anser att avtalen inte bör vara för långa, men vid behov ska de gå att förlänga i god tid.

Upphandlingsförfaranden

I den juridiska utredningen som gjordes i förberedandefasen undersökte vi alternativa upphandlingsformer såsom förhandlat förfarande, men bedömde att det var svårt att motivera eftersom det är ett undantagsförfarande samt att det primärt skulle gynna leverantörer med störst upphandlingsvana snarare än den leverantör som erbjuder den mest eftersökta produkten (bilaga 2).

Pilotstudien visar att de tidiga dialogerna före annonsering av upphandlingen var värdefulla för att utforma upphandlingsdokument och avtal.

Slutsats

Vi rekommenderar öppen upphandling om ersättningsmodellen ska användas vidare, liksom en marknadsdialog inför annonsering.

Upphandling av tillgänglighet enligt gällande upphandlingslagstiftning

Eventuella justeringar för att utesluta lågförsäljande produkter och inkludera nya kommer hanteras genom regleringar i avtalet och nya upphandlingar, i enlighet med LOU.

Om ersättningsmodellen ska användas vidare kan flera terapiområden bli aktuella för upphandling. Det ska då inte vara möjligt att en leverantör ingår avtal för en produkt och får ersättning genom flera parallella ersättningsmodeller. Detta måste regleras i kommande upphandlingar, om det blir aktuellt, även det i enlighet med LOU.

Slutsats

LOU är tillämpligt regelverk för att upphandla tjänsten tillgänglighet genom en ersättningsmodell liknande den i pilotstudien.

Upphandlingsorganisation och ansvarsfördelning

Med tanke på modellens syfte och tidigare erfarenheter bedömdes det som mest lämpligt att en myndighet använder upphandling för att säkerställa tillgängligheten till antibiotikaprodukter i Sverige. Den myndigheten bör dock inte styra över individuell prissättning eller rangordna eller på annat sätt begränsa utbudet genom avropsbara avtal med få produkter.

Folkhälsomyndigheten arbetade länge tillsammans med Adda (tidigare SKI Kommentus) som skulle vara den upphandlande myndigheten. Inriktningen var då att följa SKI:s tidigare modeller, exempelvis den för vaccin, med en eller möjligen ett fåtal vinnare i ett ramavtal som regionerna skulle avropa antibiotikaprodukterna från. I slutskedet avbröts dock samarbetet eftersom vi ansåg att en modell med en eller ett fåtal vinnare inte skulle följa grundprincipen att inte påverka marknaden. Den skulle skapa tydliga marknadspriser och avropsbara avtal, men inte leda till en ökad tillgänglighet till övriga produkter utan mest troligt minska eller förhindra tillgängligheten. Detta var bedömningen utifrån att majoriteten av de svenska avropande enheterna skulle handla från detta avtal, och då kan övriga produkter inte komma ifråga utan att enheterna gör avsteg från avtalet. Det kan i sin tur få civilrättsliga konsekvenser. Vi diskuterar för- och nackdelar med SKI kontra Folkhälsomyndigheten som upphandlande nationell aktör i bilaga 5. I förberedandefasen bedömdes Folkhälsomyndigheten vara bäst lämpad för upphandlingen.

Pilotstudien tyder på att Folkhälsomyndigheten har genomfört upphandlingen på ett effektivt och ändamålsenligt vis. Vi har expertkunskap inom antibiotikaområdet

och erfarenhet av andra upphandlingsuppdrag, vilket varit värdefullt för utformningen av principerna och genomförandet.

Ett alternativ upplägg skulle vara att regioner själva avtalar om tillgänglighet och upprättar ett tjänstekontrakt för detta, likt avtalet i ersättningsmodellen. Vi bedömer dock att detta skulle vara mindre resurseffektivt eftersom samtliga regioner själva skulle behöva genomföra en och samma upphandling. Dessutom används de aktuella produkterna i mycket liten omfattning i Sverige och de flesta regioner köper dessa produkter utan avtal. En upphandling om tillgänglighet skulle bli ett extra arbete att utföras av varje regionen.

Slutsats

Om ersättningsmodellen används vidare bedömer vi att Folkhälsomyndigheten fortsättningsvis är den mest lämpade aktören för att upphandla tillgänglighet till vissa antibiotika. Vi har dock inte möjlighet att göra en upphandling enligt dagens instruktion. Ett sådant uppdrag behöver förtydligas i vår instruktion eller i regleringsbrevet.

Kartläggning och uppskattar tids- och resursåtgång för modellen om en eventuell förlängning

Timmar som rapporterats från samtliga i projektgruppen för detta regeringsuppdrag har inkluderats i sammanställningen. Dessutom har vi uppskattat de resurser som läggs på ett liknande uppdrag om antibiotika för beredskapsändamål.

Totalt har projektgruppen rapporterat 6 056 timmar för uppdraget (förberedandefas, genomförandefas och utvärderings- och följeforskningsfas), se tabell 4. Vissa följeforskningsprojekt har kontrakterats utanför myndigheten och dessa timmar finns inte med i kartläggningen. Att förbereda och genomföra upphandlingen tog nästan lika lång tid som att validera och förvalta avtalen. Kartläggningen visar att en upphandling likt denna kräver närmare en heltidstjänst per år (totalt 3,7 heltidstjänst för 4,5 år). Vid en förlängning kan tidsåtgången minska eftersom flera av de principer som utarbetades i förberedelsefasen nu är fastslagna. Dock är antibiotikaresistensproblematiken komplex och föränderlig, och det kan behövas en kontinuerlig bedömning och justering efter situation. Dessutom behöver upphandlingsområdet (terapiområde och bedömning av produkter i avtal) och lagerincitamentsdelen i modellen bedömas utifrån situationen och marknadspriserna.

Tabell 4. Totalt rapporterade arbetstimmar internt på Folkhälsomyndigheten för regeringsuppdraget att genomföra en pilotstudie om tillgänglighet till vissa antibiotika.

År	Förberedelser och genomförande (timmar)	Följeforskning (timmar)
2018	372	0
2019	1274	548
2020	723	436

År	Förberedelser och genomförande (timmar)	Följeforskning (timmar)
2021	1093	496
2022	618	496
Totalsumma	4080	1976

Före pandemin krävdes två heltidstjänster för myndighetens fortlöpande upphandlingsuppdrag för beredskapsläkemedel.

Slutsats

En förlängning av tillgänglighetsupphandlingen beräknas kräva minst en halvtidstjänst per år, med högre arbetsbelastning under upphandlingsåret och mindre när det gäller att förvalta och validera avtalen.

Delprojekt 5. Återkoppling från läkemedelsföretag och LIF på beräkningsprincipen för storlek på nationell årlig utbetalning

Alla läkemedelsföretag som visat intresse för dialog hade möjlighet att ge skriftliga kommentarer på beräkningsprincipen för ersättningsmodellen. En del kommentarer handlade om att använda värdebaserad ersättning, och andra rörde avräkningen av försäljning från det garanterade beloppet.

Att ändra till en värdebaserad ersättningsmodell i pilotstudien skulle innebära avsteg från uppdraget att testa den modell för garanterad ersättning som tagits fram i tidigare regeringsuppdrag (dnr S2015/05372/FS). Dock har de båda förslagen bedömts och kommenterats i detta kapitel.

Målet var att öka vår kunskap om företagens förslag till beräkningsprincip för att på så sätt bedöma om modellen bör justeras.

Inkomna synpunkter har analyserats och enklare beräkningar gjorts för att vi ska få en uppskattning om hur förslagen skulle påverka ersättningsnivån.

Arbetet syftar inte till att jämföra utfallet av olika ersättningsmodeller, såsom den svenska modellen jämfört med den brittiska värdebaserade modellen.

Folkhälsomyndigheten har tillsammans med TLV i ett tidigare regeringsuppdrag utvärderat förutsättningarna för att i praktiken testa en ny ekonomisk ersättningsmodell som LIF slagit fast, med fokus på en fast årlig värdebaserad ersättning, där värdet beräknas utifrån hälsovinsten av behandlingen (10).

Folkhälsomyndigheten och TLV rekommenderade då regeringen att inte använda LIF:s föreslagna modell för att säkerställa tillgänglighet i Sverige. I slutrapporten till regeringen står att modellen troligen bör vara baserad på direkta och indirekta kostnader för att hålla produkterna på den svenska marknaden, om dess huvudsakliga syfte är att säkerställa tillgänglighet i Sverige. I rapporten beskrivs flera problem med en värdebaserad fast ersättning enligt LIF:s förslag, bland annat följande:

- Beräkningen av ”värdet” blir mycket osäker. Så länge data saknas för substansens överlägsenhet jämfört med ”best available therapy” (bästa tillgängliga behandling) är det mycket svårt att beräkna värdet på den nya behandlingen.
- Enskilda företags intäkter blir större om antibiotikaprodukten ingår i LIFs föreslagna ersättningsmodell, vilket kan påverka övriga läkemedelsmarknaden på ett oförutsägbart sätt.

Bedömning av inkomna synpunkter

Folkhälsomyndigheten gör fortfarande den bedömningen, men i grunden är vi positiva till värdebaserad prissättning av till exempel läkemedel och vacciner. När det gäller antibiotika (framför allt de nya preparaten) finns det få eller inga studier som är konstruerade för att visa bättre effekt än jämförelsealternativet. Även för antibiotika är det önskvärt med värdebaserade priser enligt det ”normala” prissättningsförfarandet. Men eftersom de kliniska studierna inte kan visa en bättre effekt än jämförelsealternativet skulle en värdebaserad prissättning i nuläget innebära att ny antibiotika inte kan motivera ett högre pris eftersom det inte kan visas vara ”bättre än” jämförelseläkemedlet.

Grundtanken med värdebaserad prissättning är att produkten prissätts utifrån sitt värde för samhället (samhällsperspektivet i Sverige). Om värdebaserad ersättning hade varit ett alternativ skulle företagen kunna ta betydligt mer betalt för sina produkter och problemet med tillgänglighet skulle troligen inte se likadant ut som i dag i Sverige. Den dag då vi kan använda värdebaserad prissättning för antibiotika kan andra modeller för tillgänglighet behöva tillämpas.

Företagen kommenterade även pilotstudiens princip att dra av hela priset per förpackning vid årlig avstämning av försäljning till regionerna. Detta motiverades med att beräkningsprincipen i pilotstudien kan anses ”straffa” företag med större försäljning än andra, eftersom hög försäljning också innebär högre administrativa och logistiska kostnader.

Det förslag som inkommit på ny beräkningsprincip för den årliga nationella utbetalningen är 4 miljoner kronor – x procent av försäljningen.

Denna föreslagna princip skulle medföra en större utgift nationellt jämfört med den princip som fastslogs i förberedandefasen, vilket kan vara motiverat. Den princip som testats i pilotstudien har dock en fördel jämfört med detta förslag eftersom den inte innebär något incitament för försäljning. Ett ytterligare argument för den testade principen är att den är enkel. Dessutom har vi lagt till lagerincitamentsdelen för att täcka de administrativa och logistiska kostnaderna.

Slutsats

De principer i ersättningsmodellen som testats i pilotstudien ska inte justeras enligt de inkomna förslagen. Huvudargumentet är vinsten med att inte ha något incitament för försäljning.

Delprojekt 6. Intresset hos läkemedelsföretagen

Läkemedelsindustrins uppfattning och inspel om modellen kan vara värdefull information inför en eventuell rekommendation om att använda den vidare. Industrins perspektiv kan vara ett annat än myndigheternas och intressant för vår helhetsbedömning av ersättningsmodellen.

Målet var att samla läkemedelsföretagens synpunkter på pilotstudien och modellen under 2019–2022.

I samarbete med Uppsala universitet har vi analyserat vilka som inkommit med offerter och vilka som avstått, samt inhämtat synpunkter från båda dessa grupper. Uppföljningen gjordes under projekttiden genom intervjuer med berörda företrädare för industrin.

Vi analyserade först vilka företag och branschorganisationer som skulle kunna ha konkreta synpunkter på pilotstudiens upplägg och genomförande, och valde sedan de fyra företag som deltog i pilotstudien, fyra företag som inte deltog eller inte skickade offerter och två industriföreningar: LIF och Föreningen för generikaläkemedel (FGL). En frågeguide med ett antal intervjufrågor togs fram och Uppsala universitet fick i uppdrag att intervjua företrädare för företagen, helst två intervjuer med varje med cirka ett halvårs mellanrum för att se om företagets uppfattning förändrades med tiden. En extern part fick utföra intervjuerna eftersom vi ville att företagen skulle vara så frispråkiga som möjligt. Totalt 15 intervjuer genomfördes under 2021 och 2022. Vi hade regelbundna avstämningar med uppdragstagarna från Uppsala universitet. Den slutliga sammanställningen av intervjuerna finns i bilaga 6.

Synpunkter från företagen

Generellt hade de intervjuade företagen och branschorganisationerna en mycket positiv syn på pilotmodellen. Mindre företag och även ett större bolag med begränsad marknadsorganisation i Europa var nöjda med den nuvarande modellen och beloppet, men det största bolaget ansåg att denna modell endast är bra om man ser det som ett första steg mot mer värdebaserade och större ersättningar för att hålla antibiotikaprodukter tillgängliga. Alla intervjuade företag är dock intresserade av att delta i liknande upphandlingar framöver, även för äldre antibiotika och inom andra terapiområden.

Företagen och industriföreningarna ansåg att modellen har följande problem:

- Många produkter kasseras på grund av kravet på stora fysiska lager i Sverige.
- Det är svårt att identifiera lämpliga lagernivåer för helt nya produkter.
- Ersättningsbeloppen är inte värdebaserade ersättningsbelopp.
- Osäkerhet upplevs kring hur produkter ska fasas ur från pilotstudien, inklusive huruvida avtalet kommer att förlängas eller inte.

Ett mer komplext problem är att modellen kan skapa tillgänglighet i Sverige på bekostnad av tillgängligheten i andra länder. Det problemet förstärks av att stora mängder av produkter kasseras, trots att de hade kunnat användas för patienter i andra länder.

För att hantera problemet med kassation vill företagen och industriföreningarna se mindre obligatoriska lagernivåer och bättre möjligheter till omdistribution mellan länder. De menar att företagen också kan få bestämma lagernivån själva, så länge de lyckas garantera tillgängligheten. Det skulle vidare underlätta om man hade samma modell i hela Norden, där behoven och resistensläget är ungefär desamma. En gemensam nordisk modell skulle kunna öka ersättningen till bolagen och tillåta att kostnaderna delas mellan flera länder. Samma fysiska lager skulle då kunna försörja flera länder och hållas i det land som företagen föredrar. Dessutom skulle en gemensam nordisk modell kunna adressera ett problem som drabbar framför allt mindre bolag: att produktion och avtal kräver inköp av stora volymer, vilket gör det svårt att anpassa lagervolymer till svenska behov.

Företag skulle generellt vara mer intresserade av att delta om modellen hade längre avtalsperioder. Vissa företag skulle föredra en värdebaserad ersättning med möjlighet att revidera beloppet varje år utifrån produktens effektivitet.

Analys av inkomna synpunkter

Folkhälsomyndigheten har vägt in företagens åsikter och förslag till förbättringar, och ser att ersättningsnivån är en kärnfråga. Vi fortsätter att utvärdera den och kommer att lämna en slutlig bedömning i nästa delrapport våren 2023.

Vi anser också att en utvidgad modell med gemensam lagerhållning för flera nordiska länder, eller andra länder med motsvarande marknadsstorlek, skulle ge betydande samordningsvinster och öka ersättningsnivån och förutsägbarheten för företagen.

Kassation av värdefulla läkemedel är ett problem som behöver minimeras, och för att definiera lämpliga lagernivåer behöver man bättre förstå förhållandet mellan produktens hållbarhet, minsta beställningsvolym och leveranstider i förhållande till produktionsplanering. Ju mer strikta regler och ju längre processer, desto större problem blir hållbarheten, med högre risk för kassation. De faktiska möjligheterna att förflytta varor mellan länder behöver kartläggas. En förenklad process för att flytta produkter mellan länder bör kunna förebygga och minimera kassation.

Slutsats

Sammanfattningsvis ansåg samtliga intervjuade att modellen har flera positiva egenskaper:

- Den är enkel och ger en mycket väl genomförd och transparent upphandlingsprocess samt en viss flexibilitet.
- Flera leverantörer kan delta för att säkerställa tillgänglighet.

- Den har gett internationell uppmärksamhet och ett symbolvärde för Sverige.
- Företag får möjlighet att lära sig om nya ersättningsmodeller genom att delta i Sveriges pilotstudie.
- Det förekommer ingen sponsring av de utvalda produkterna, vilket stödjer en ansvarfull antibiotikaanvändning i vården.

Diskussion

En gedigen förberedandefas då många alternativ diskuterades och analyserades inom projektgruppen och med berörda intressenter, inklusive noggranna konsekvensanalyser, har varit grundläggande för att genomförandet av pilotstudien generellt sett fungerat bra. Även en god samverkan mellan olika enheter och kompetenser inom Folkhälsomyndigheten har varit avgörande för projektet.

Den strukturerade utvärderingen genom följeforskning inom områden som definierades tidigt i projektet har bidragit till en god genomlysning av olika aspekter på ersättningsmodellen och pilotstudiens utfall. Den tidsram som pilotstudien har pågått har varit tillräcklig för att kunna dra flera viktiga slutsatser.

Att den ursprungliga planen om en till två ”vinnare” för upphandlingsområdet ändrades till att samtliga produkter som uppfyllde kravspecifikationen inkluderades utan inbördes rangordning, visades vara ett bra beslut. Dels för att inte påverka tillgängligheten för de produkter inom terapiområdet som annars skulle ha hamnat utanför, men även för att säkerställa en sortimentsbredd, det vill säga tillgängligheten till flera relativt likvärdiga behandlingsalternativ. Detta visades bli viktigt, då en av de ingående produkterna, Zerbaxa, fick en långvarig global brist under perioden, men som då sågs kunna ersättas av andra produkter som ingått avtal med Folkhälsomyndigheten genom pilotstudien. Vi fann en ojämn användning av produkterna som ingått avtal, det vill säga en stor efterfrågan på vissa antibiotika i studien, medan någon hade mycket låg användning under perioden. Detta visar på behovet av att kunna avbryta eller låta bli att förlänga avtal, trots att kriterierna för upphandlingen uppfylldes initialt. Utvärderingen av pilotstudien visade också att nivån på fysiskt säkerhetslager många gånger ledde till onödigt stor kassation, vilket bör beaktas vid en eventuell förlängning av upplägget. Avtalet i pilotstudien innehöll inte bestraffningar i form av sanktioner om företagen inte levererade enligt avtal, utan endast nedsatt ersättning. Ett tillägg om vite eller återbetalning kan vara lämpligt i en eventuell förlängning.

Nivån på ersättningen utreds nu vidare baserat på patientdata och försäljningsdata i Sverige och Europa enligt följeforskningsdelprojekt 3. Vi kommer att ge en slutlig rekommendation om detta i den rapporten som ska redovisas till Regeringskansliet våren 2023. Nivån på ersättning kan ses som låg jämfört med exempelvis Storbritanniens ersättningsmodell. Sveriges modell har dock avgränsats till syftet att säkra tillgänglighet till befintliga produkter. Den behöver kombineras med andra modeller för att ge incitament till forskning om nya antibiotika.

Den testade modellen kan troligen anpassas till andra marknader och på så vis ha en större påverkan på tillgänglighet som är ett globalt utbrett problem. En start skulle kunna vara att inleda ett samarbete om en ersättningsmodell med ett eller fler nordiska länder. Inför ett sådant arbete behöver nationella behov och eventuellt behandlingsriktlinjer harmoniseras.

Folkhälsomyndighetens slutsatser

Så här långt bedömer Folkhälsomyndigheten att ersättningsmodellen är ändamålsenlig och effektiv, inte påverkar marknaden på ett oönskat sätt, och att upphandlingen enligt LOU inte utgör otillåtet statsstöd.

Pilotstudien har visat att man kan få god tillgänglighet genom förberedande dialoger med intressenter och en öppen upphandling av identifierade antibiotika med en ersättning som är delvis frikopplad från försäljning.

Sverige fick tillgång till flera av dessa nya läkemedel tidigare än andra jämförbara europeiska länder.

Vi bedömer att de flesta principer som utarbetades under förberedelsefasen är ändamålsenliga och effektiva. Pilotstudien tyder på att modellen bör kompletteras med en ny princip om att efterhand utesluta produkter med mycket låg efterfrågan.

I modellen har regionerna fortsatt att betala för sin användning och staten för tillgänglighet. Detta bedöms vara ändamålsenligt och effektivt och bör fortsätta.

Principen för att beräkna säkerhetslagret bör justeras eftersom den har lett till att produkter har kasserats. Kraven på säkerhetslagrets volym i ersättningsmodellen bör baseras på mer realistiska prognoser för terapiområdet. Det skulle till exempel kunna vara de tre senaste månadernas försäljning av antibiotika för motsvarande terapiområde.

Folkhälsomyndigheten eller upphandlande aktör behöver även i fortsättningen kontinuerligt analysera marknaden och det medicinska behovet om modellen ska permanentas då introduktion av nya produkter oftast påverkar marknaden. Pilotstudien visar behovet av en flexibel modell med möjlighet till nya upphandlingar baserat på det medicinska behovet.

Vi anser fortsatt att Folkhälsomyndigheten är den bäst lämpade myndigheten för att göra upphandlingar om modellen ska användas vidare. För detta krävs ett uppdrag i myndighetens instruktion eller i regleringsbrev.

Rekommendationer

- Säkrad tillgänglighet till vissa antibiotika med särskilt medicinskt värde och med bristande eller med risk för bristande tillgänglighet kan på ett ändamålsenligt sätt hanteras genom en offentligt finansierad ersättningsmodell. En modell med delvis frikopplad ersättning, likt den som testats i pilotstudien rekommenderas.
- Regionerna bör betala för sin faktiska läkemedelsanvändning.
- Om ersättningsmodellen ska förlängas rekommenderas att Folkhälsomyndigheten får i uppdrag att upphandla tillgänglighet till nya antibiotika, med tanke på befintliga uppdrag att upphandla läkemedel och vaccin för beredskapsskäl. I så fall behövs ett uppdrag i instruktionen eller regleringsbrevet, med tillskott i form av finansiering från staten.
- Modellen om tillgänglighet till vissa antibiotika kan troligen användas för andra terapiområden och eventuellt för äldre produkter.

Referenser

1. Mestrovic T, Aquila R. G, Swetschinski R. L, Ikuta S. K, Gray P. A, Weaver D. N. The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis. *Lancet Public Health*. 2022;7(11):E897-E913.DOI:[https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(22\)00225-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00225-0)
2. Läkemedelsindustriföreningen. Antibiotikaresistens – den viktigaste läkemedelsfrågan. Lifs handlingsplan mot antibiotikaresistens 2022. Läkemedelsindustriföreningens Service AB, 2022. [citerad 12 december 2022]. Hämtad från: <https://www.lif.se/contentassets/af23be4982214949bda6af5da9760294/lifs-handlingsplan-mot-antibiotikaresistens.pdf>
3. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Tillgänglighet till antibiotika Delrapport 2: Ekonomiska ersättningsmodeller för nya antibiotika samt äldre förskrivningsantibiotika. Stockholm. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, 2017. [citerad 12 december 2022]. Hämtad från: https://www.tlv.se/download/18.36e5d52515ff45d25e39ec8a/1512121229637/delrapport_2_tillganglighet_antibiotika.pdf
4. Folkhälsomyndigheten, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Tillgänglighet till antibiotika Åtterrapporering av regeringsuppdrag. Folkhälsomyndigheten, 2017. [citerad 12 december 2022]. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/49287008bc79445e846880f2cd9457fb/tillganglighet-antibiotika-01229-2017.pdf>
5. Department of Health and Social Care. [citerad 12 december 2022]. Hämtad från: <https://www.gov.uk/government/news/world-first-scheme-underway-to-tackle-amr-and-protect-uk-patients>
6. Årdal C, Findlay D, Savic M, Carmeli Y, Gyssens I, Laxminarayan R, Outtersson K, Rex H. J. DRIVE-AB REPORT Revitalizing the antibiotic pipeline Stimulating innovation while driving sustainable use and global access. DRIVE-AB, 2018. , 2014. [citerad 12 december 2022]. Hämtad från: <http://drive-ab.eu/wp-content/uploads/2018/01/DRIVE-AB-Final-Report-Jan2018.pdf>
7. WHO. List of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Feb 2017.
8. Upphandlingsmyndigheten. [citerad 12 december 2022]. Hämtad från: <https://www.upphandlingsmyndigheten.se/kriterier/sjukvard-och-omsorg/lakemedel/lakemedel/>
9. Regeringskansliet. [citerad 12 december 2022]. Hämtad från: <https://www.regeringen.se/regeringsuppdrag/2021/05/uppdrag-angaende-forsoksverksamhet-for-en-miljopremie-i-lakemedelsformanssystemet/>
10. Folkhälsomyndigheten. Analys av förutsättningar för att testa en ny ersättningsmodell för antibiotika Rapportering av regeringsuppdraget Precisering av uppdraget angående tillgänglighet till antibiotika 2016-12-01. Folkhälsomyndigheten, 2016. [citerad 12 december 2022]. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/d5956870361e49f79d278a17990cfc57/analys-ersattningsmodell-antibiotika-16125.pdf>

Folkhälsomyndigheten är en nationell kunskapsmyndighet som arbetar för en bättre folkhälsa. Det gör myndigheten genom att utveckla och stödja samhällets arbete med att främja hälsa, förebygga ohälsa och skydda mot hälsot. Vår vision är en folkhälsa som stärker samhällets utveckling



Folkhälsomyndigheten

Solna Nobels väg 18, 171 82 Solna. **Östersund** Campusvägen 20. Box 505, 831 26 Östersund.

www.folkhalsomyndigheten.se