

Uppdrag att stärka tillgången till äldre antibiotika

– kartläggning och förslag till åtgärder

Citera gärna Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets rapporter, men glöm inte att uppge källa: Rapportens namn, år och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, november 2022
(justerad 2022-12-28)

Arbetsgruppen har bestått av

Cecilia Tollin, Frida Olanders, Karin Andersson, Lina Rosengren, Linnea Flink, Peter Skiöld, Sofia Linnros och Svante Rasmuson (TLV). Charlotta Edlund och Jenny Hellman (Folkhälsomyndigheten). Christian Spångberg, Katarina Lönnquist, Maria Furberg och My Moberg (Läkemedelsverket).

Diarienummer: 2746/2021

Postadress: Box 22520, 104 22, Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Förord

Regeringen har utarbetat en strategi som ligger till grund för Sveriges arbete med att bromsa uppkomsten och spridningen av antibiotikaresistens, samt att förebygga och hantera konsekvenserna av antibiotikaresistens. Regeringen har därför gett Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), Folkhälsomyndigheten och Läkemedelsverket i uppdrag att gemensamt verka för att stärka tillgången till äldre antibiotika (S2021/06172).

Antibiotika är unika. Utan antibiotika står sjukvården handfallen när det gäller att behandla sjukdomstillstånd som vi idag tar för givet går att behandla. Till skillnad från många andra grupper av läkemedel har äldre antibiotika en viktig plats i behandlingen. Användandet av äldre antibiotika innebär behandlings- och kostnadseffektiva alternativ till nya preparat och utgör en viktig del i den svenska strategin mot utveckling av antibiotikaresistens. De ska därför varken fasas ut eller ersättas av nya produkter eftersom det begränsar möjligheten att behandla bakteriella infektioner i framtiden.

Antibiotikaresistens kallas ibland den tysta pandemin. En pandemi som behöver mötas upp på både nationell och internationell nivå. Sverige besitter stor kompetens och är väl rustat att ha en ledande roll i arbetet mot resistensutveckling. Med kunskap som grund för dialog och samverkan, men också ekonomiska incitament riktade mot de produkter som har högst kliniskt värde, är det möjligt att göra skillnad i de arbeten som pågår inom EU.

Staten har det yttersta ansvaret för att se till att vården har tillgång till äldre antibiotika. De åtgärdsförslag som redovisas tydliggör hur staten men även vården, läkemedelsföretag och andra parter kan bidra till att stärka tillgången till äldre antibiotika.

Agneta Karlsson
Generaldirektör,
TLV

Karin Tegmark Wisell
Generaldirektör,
Folkhälsomyndigheten

Björn Eriksson
Generaldirektör,
Läkemedelsverket

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	6
Summary	10
Termer och begrepp	14
1 Inledning	16
1.1 Uppdrag	16
1.2 Målsättning	17
1.3 Beskrivning av urval	17
1.4 Avgränsningar	18
2 Bakgrund	19
2.1 Regeringens strategi för arbetet mot antibiotikaresistens 2020–2023	20
2.2 Nationella behandlingsrekommendationer	20
2.3 Nationell samverkan om antibiotika	21
2.4 Val av antibiotika inom hälso- och sjukvården	23
2.5 Marknadsförutsättningar för äldre antibiotika	23
2.6 Nationella regulatoriska krav för antibiotikaprodukter	25
2.7 Urval av tidigare rapporterade och pågående relaterade regeringsuppdrag	28
2.8 Internationell utblick	31
3 Genomförande	33
3.1 Projektorganisation och arbetssätt	33
3.2 Datakällor och urval	33
3.3 Beskrivning och kartläggning	34
3.4 Bedömning av kliniskt värde	36
3.5 Internationella kontakter	37
4 Marknadsöversikt av antibiotika globalt, i Europa och i Sverige	38
4.1 Den globala marknaden för systemiska antibiotika	38
4.2 Så har användningen av antibiotika i Sverige förändrats 2010–2021	44
4.3 Sambandet mellan försäljningsvärde och risk för att produkten lämnar marknaden	55
4.4 Restanmälningar och bristsituationer	61
4.5 Marknadsöversikt för antibiotika i Sverige	69
4.6 Marknadsöversikt för läkemedelsföretag som säljer antibiotika i Sverige	77
4.7 Företagens syn på antibiotikamarknaden	79
4.8 Samlad bild av förutsättningar för antibiotika på den svenska marknaden	86

5	Analys av möjliga regulatoriska lättnader	89
5.1	Möjlighet att ansöka om försäljningstillstånd för antibiotikaprodukter med äldre dokumentation	89
5.2	Möjlighet att registrera en antibiotikaprodukt via en snabbare godkännandeprocess	90
5.3	Möjlighet att ha en antibiotikaprodukt registrerad i Sverige utan krav att tillhandahålla produkten.....	91
5.4	Möjlighet att ansöka om gemensam ytterförpackning för nordiska länder	91
5.5	Möjlighet för gemensam bipacksedel med flera språk inom Norden	92
5.6	Möjliga lättnader av de regulatoriska avgifterna.....	92
5.7	Möjlighet att ta del av statistik om licensförskrivning i Sverige?	94
6	Prissättning av antibiotika	96
6.1	Pris och subvention av läkemedel inom läkemedelsförmånerna.....	96
6.2	Prisregleringar inom läkemedelsförmånerna.....	99
6.3	Kartläggning av prisregleringar för antibiotika	100
6.4	Prissättning av läkemedel inom slutenvården.....	113
7	Klinisk värdering av äldre antibiotikaprodukter	115
7.1	Urvalskriterier för klinisk värdering	116
7.2	Resultat av den kliniska värderingen	119
7.3	Kommentar och slutsatser av den kliniska värderingen	121
8	Kartläggning av internationella samarbeten och initiativ	123
8.1	Internationella initiativ	123
8.2	Företagens syn på internationellt samarbete ur ett svenskt perspektiv ..	125
8.3	Fortsatt internationellt samarbete	125
9	Åtgärder för att stärka tillgången till äldre antibiotika	127
9.1	Inriktning på åtgärder för att stärka tillgången till godkända läkemedel ..	127
9.2	Utformning av åtgärder som stärker tillgången till äldre godkända antibiotika	128
9.3	Regulatoriska åtgärder	129
9.4	Prissättning inom läkemedelsförmånerna	131
9.5	Modell för ökad lagerhållning.....	134
9.6	Kommunikation – rådgivning och marknadsbevakning	137
9.7	Åtgärder som andra aktörer ansvarar för.....	139
9.8	Möjlighet att genomföra åtgärder för att stärka tillgången till äldre antibiotika	140
9.9	Förslag till nya regeringsuppdrag.....	141
Bilagor	142	
	Bilaga 1. Intervjufrågor till läkemedelsföretag	142
	Bilaga 2. Klinisk värdering av antibiotikaprodukter	144
	Bilaga 3. Prishöjningsärende – bifallsexempel.....	147
	Bilaga 4. Lista på förslag gällande åtgärder och insatser	149

Sammanfattning

Tillgång till ett brett sortiment av antibiotika är en förutsättning för att bedriva en modern sjukvård och bromsa utvecklingen av resistent bakterier. Sverige har ett gynnsamt läge när det gäller resistensutveckling ur ett internationellt perspektiv. Till skillnad från länder i södra Europa kan vi fortfarande använda äldre smalspektrumantibiotika.

Folkhälsomyndigheten, Läkemedelsverket och TLV har genomfört en kartläggning av tillgången till äldre antibiotika på den svenska marknaden. En slutsats av kartläggningen är att det finns ett behov av att se över de ekonomiska incitamenten för att läkemedelsföretag ska tillhandahålla äldre antibiotika. Olika åtgärder kommer att behövas beroende på om de syftar till att lösa utmaningar kopplade till minskande försäljning, tillfälliga bristsituationer eller om det finns en kliniskt värdefull produkt som inte marknadsförs i Sverige. Den grundläggande utmaningen är att kombinera vårdens behov av ett brett sortiment och en restriktiv användning med läkemedelsföretagens krav på lönsamhet.

Staten behöver agera tidigt och tydligt gentemot marknaden för att läkemedelsföretagen ska fortsätta marknadsföra äldre antibiotika i Sverige. Särskilt med tanke på att det kan vara svårt och potentiellt kostsamt att få tillbaka produkter när de väl har avregistrerats. Folkhälsomyndigheten, Läkemedelsverket och TLV föreslår därför åtgärder inom fem områden för att stärka tillgången till äldre antibiotika.

- Regulatoriska åtgärder
- Prissättning inom läkemedelsförmånerna
- Modeller för ökad lagerhållning
- Kommunikation – rådgivning och marknadsbevakning
- Åtgärder som andra aktörer ansvarar för

Mer information om de olika åtgärderna finns längre ned i sammanfattningen. En komplett redovisning av samtliga åtgärder som föreslås liksom närmare detaljer återfinns i kapitel 9.

Marknadsöversikt och användning av äldre antibiotika

Den globala marknaden för antibiotika har minskat kraftigt de senaste decennierna. Försäljningen av antibiotika uppgår till cirka 640 miljoner kronor (AIP) i Sverige 2021, vilket är en minskning med 240 miljoner kronor eller motsvarande 27 procent sedan 2010. Minskningen förklaras främst av en lägre användning inom öppenvården där genomsnittspriserna varit oförändrade, medan försäljningen inom slutenvården varit relativt stabil med något ökade genomsnittspriser de senaste åren. Den svenska läkemedelsmarknaden är liten i ett internationellt perspektiv och till följd av en restriktiv användning gäller det i hög grad antibiotikamarknaden.

Trots en trendmässigt minskad användning har utbudet av antibiotika ökat på den svenska marknaden – antalet olika antibiotikaprodukter har ökat 2021 jämfört med 2010 mätt som faktisk försäljning. Bilden av hur många antibiotika som tillkommit och försvunnit över tid är nästan densamma oavsett på vilken nivå – substans, beredningsform, styrka och/eller förpackningsstorlek – som sammanställningen görs. Ytterst handlar det om vilka antibiotika som finns tillgängliga respektive vilka som lämnar marknaden, och deras plats i terapin. Under senare år har kliniskt värdefulla antibiotika som används inom öppenvården försvunnit, exempelvis ceftibuten som inte längre marknadsförs i Europa och vissa beredningsformer av erytromycin tillverkas inte alls. De substanser som tillkommit används främst inom slutenvården för att behandla mycket svårt sjuka patienter.

Restanmätningar och bristsituationer har varierat över åren och kan pågå från några dagar upp till flera år. Den 1 juli 2022 var totalt 415 läkemedelsförpackningar restanmälda, varav 5,8 procent avsåg antibiotika (ATC kod J01). Det innebär att vården inte alltid har tillgång till det rekommenderade förstahandsalternativet, vilket kan medföra fler biverkningar och sämre effekt för den enskilde patienten. Därtill finns en potentiell risk för en tilltagande resistensutveckling.

Ett lågt försäljningsvärde är en viktig indikator på att en produkt riskerar att försvinna från marknaden. En analys av försäljningsutvecklingen de senaste tio åren visar att antalet godkända kombinationer av substans och beredningsform med en årlig försäljning över 4 miljoner kronor har minskat, medan de under 4 miljoner kronor har ökat. Vid en årlig försäljning under 1 miljon kronor per år bedöms risken för avregistrering vara betydande, vilket innebär att risken för avregistreringar har ökat.

De bakomliggande orsakerna till att läkemedel försvunnit från marknaden är mångfasetterade. I intervjuer med läkemedelsföretag som genomförts inom ramen för uppdraget har det framkommit att lönsamheten är det primära och att antibiotika inte har någon särställning i förhållande till andra läkemedelsgrupper.

Klinisk värdering av äldre antibiotika

För att identifiera vilka antibiotikaprodukter som är särskilt värdefulla för vården har Folkhälsomyndigheten, i samverkan med en extern referensgrupp, gjort en klinisk värdering av antibiotikaprodukter utifrån deras substans, beredningsform och styrka. Produkterna har sedan klassificerats i de tre kategorierna A, B och C, där produkter i A-kategorin anses vara mycket värdefulla. Dessa produkter skulle ge påtagliga kliniska konsekvenser om de inte fanns tillgängliga. Totalt bedömdes 127 antibiotikaprodukter, varav 107 marknadsförs i Sverige. Värderingen visade bland annat att beredningsformer anpassade till barn prioriteras högt.

Åtgärder för att stärka tillgången till äldre antibiotika

Regulatoriska åtgärder

Läkemedelsverket föreslår att den årsavgift som finns för att ha antibiotikaprodukter registrerade i Sverige tas bort för att minska läkemedelsföretagens administrativa kostnader. Företagen har redan i dag möjlighet att ansöka om avgiftsbefrielse för årsavgiften hos Läkemedelsverket, men det medför en administrativ insats av företagen.

Läkemedelsverket föreslår att möjligheterna för gemensamma nordiska förpackningar av äldre antibiotika utreds. Gemensamma nordiska förpackningar av äldre antibiotika skulle medföra att segmenteringen av den nordiska antibiotikamarknaden minskar och tillverkningsvolymen för respektive förpackningsstorlek ökar. Det i sin tur ökar de ekonomiska incitamenten för läkemedelsföretagen att behålla en antibiotikaprodukt på marknaden.

Prissättning inom läkemedelsförmånerna

TLV föreslår att takpriserna ska kunna höjas över nu gällande nivå för vissa förpackningsstorleksgrupper i periodens vara-systemet för att inte tillgången till antibiotika inom läkemedelsförmånerna ska äventyras. Dagens regelverk är utformat för att sänka och bibehålla låga priser på läkemedel när generisk konkurrens uppstår och innehåller inga kriterier för under vilka förutsättningar redan fastställda takpriser kan höjas eller sänkas. I slutet av oktober meddelade TLV att myndigheten har påbörjat en översyn av takprissystemet, vilket är en möjlig startpunkt för en förändring. TLV anser även att det bör införas stöd i lag som möjliggör för TLV att göra undantag under vissa förhållanden för vissa typer av läkemedel. TLV föreslår att regeringen ger TLV i uppdrag att utreda dessa frågor vidare.

TLV avser också sammanställa och förtydliga information om prishöjningar på myndighetens webbplats. Informationen kommer riktas till läkemedelsföretag och syftet är att tydliggöra möjligheten att ansöka om ett högre pris för läkemedel med bristande lönsamhet.

Modell för ökad lagerhållning

Folkhälsomyndigheten föreslår att regeringen ger myndigheten i uppdrag att fortsatt utreda och pilottesta en ny ersättningsmodell där läkemedelsföretagen får en ersättning för att tillhandahålla ett definierat buffertlager av identifierade antibiotikaprodukter på den svenska marknaden. Modellen utgår från Folkhälsomyndighetens pågående pilotstudie av tillgänglighet till vissa nya antibiotika. De antibiotikaprodukter som föreslås ingå är de produkter som identifieras få de största kliniska konsekvenserna om de inte finns tillgängliga i vården.

Kommunikation – rådgivning och marknadsbevakning

Läkemedelsverket avser starta upp en utökad rådgivning för läkemedelsföretag. Syftet är att tillgängliggöra information om vilka regulatoriska möjligheter företagen har som kan bidra till att förbättra de ekonomiska förutsättningarna för

att marknadsföra äldre antibiotika på den svenska marknaden. Servicen kommer att bestå av en samlingssida på Läkemedelsverkets webbplats med bland annat information och ansökningsblanketter samt möjlighet till rådgivning.

Läkemedelsverket föreslår ett samarbete mellan myndigheter och hälso- och sjukvården för att systematiskt spana efter antibiotika som riskerar att avregistreras. I dagsläget kommer Läkemedelsverket ofta in för sent i läkemedelsföretagens beslutsprocess, vilket gör det svårt att hindra att antibiotika avregistreras. Förslaget bygger på Läkemedelsverkets pågående regeringsuppdrag Uppdrag att göra en förstudie inför framtagandet av en nationell lägesbild över tillgången till läkemedel och medicintekniska produkter, Platineas förslag om central koordinering liksom med övrigt nationellt arbete om beredskap och läkemedelsförsörjning.

Summary

Reliable and continuous access to a wide range of antibiotics is a prerequisite for modern healthcare and slowing down the development of antibiotic resistant bacteria. Sweden is in a favourable position when it comes to resistance development from an international perspective; Unlike countries in southern Europe, Sweden can still use older narrow-spectrum antibiotics.

The Public Health Agency of Sweden, the Swedish Medical Products Agency, MPA, and the Dental and Pharmaceutical Benefits Agency, TLV, have carried out an investigation and mapping of the availability of older antibiotics on the Swedish market. One conclusion of the work is that there is a need to review the financial incentives for pharmaceutical companies to provide older antibiotics. Different measures will be needed depending on whether the measures take aim to solve challenges linked to reduced sales, temporary shortage situations or if it is a clinically valuable product that is not marketed in Sweden. The fundamental challenge is to combine the healthcare's need for a wide range and restrictive use of antibiotics with pharmaceutical companies' requirement of profitability.

The Swedish state needs to act early and clearly towards the market in order for the pharmaceutical companies to continue marketing older antibiotics in Sweden. This is especially important given that it can be difficult and potentially costly to get products back once they've been withdrawn from the market and are no longer registered. The Public Health Agency of Sweden, MPA and TLV therefore propose measures in five areas to strengthen access to older antibiotics.

- Regulatory measures
- Pricing within the pharmaceutical benefits
- Models for increased stockpiling
- Communication – regulatory advice and market monitoring
- Measures for which other actors are responsible

More information about the various measures can be found further down in this summary. A complete account of all measures that are proposed as well as further details can be found in chapter 9.

Market overview and use of older antibiotics

The global market for antibiotics has declined sharply in recent decades. The sale of antibiotics in Sweden amounts to approximately SEK 640 million (pharmacy purchasing price, AIP) in 2021, which is a decrease of SEK 240 million or the equivalent of 27 percent since 2010. The decrease is mainly explained by a lower use in outpatient care, where average prices have not changed, while sales in inpatient care have been relatively stable with slightly increased average prices in recent years. The Swedish pharmaceutical market is small in an international perspective,

and this is especially true for the Swedish antibiotics market as a result of restrictive use.

Despite reduced sales, the number of different antibiotics used in the Swedish market has increased during the period 2010–2021. The number of antibiotics that have been added and disappeared over the period is almost the same regardless of the level where the analysis is made – substance, preparation form, strength and/or packaging size –. Ultimately, it is about which antibiotics are available and which are leaving the market, and their place in clinical practice. In recent years, clinically valuable antibiotics used in outpatient care have disappeared, for example ceftibuten which is no longer marketed in Europe and certain formulations of erythromycin which are not manufactured at all. The substances that have been added are mainly used in inpatient care to treat seriously ill patients.

Shortages regarding antibiotics have varied over the years and the shortages can last from a few days to several years. On July 1, 2022, a total of 415 pharmaceutical packages reported having shortages, of which 5.8 percent concerned antibiotics (ATC code J01). This means that the healthcare does not always have access to the recommended first-line alternative, which can lead to more side effects and a poorer effect for the individual patient. In addition, there is a potential risk of an increasing antibiotics resistance.

Low sales for a product are an important indicator that a product risks disappearing from the market. An analysis of the sales trend over the past ten years shows that the number of approved combinations of substance and formulation with annual sales over SEK 4 million has decreased, while those with less than SEK 4 million have increased. With annual sales below SEK 1 million per year, the risk of deregistration is considered to be significant, meaning that the risk of deregistration has increased.

The underlying reasons for antibiotics to disappear from the market are multifaceted. In interviews with pharmaceutical companies carried out within the scope of the assignment, it has emerged that profitability is the primary reason and that antibiotics do not differ to other pharmaceutical groups in that profitability is essential.

Clinical evaluation of older antibiotics

In order to identify which antibiotic products are particularly valuable for the Swedish healthcare, the Public Health Authority of Sweden in collaboration with an external reference group, has carried out a clinical evaluation of antibiotic products based on their substance, form of preparation and strength. The products have then been classified into the three categories A, B and C, where products in category A are considered essential. It would have significant clinical consequences if category A products were not available. A total of 127 antibiotic products were assessed, of which 107 are marketed in Sweden. The evaluation showed, among other things, that preparation forms adapted to children are considered a high priority.

Measures to strengthen access to older antibiotics

Regulatory actions

MPA proposes an exemption from the annual fee for antibiotic products that are registered in Sweden in order to reduce the regulatory fees. In this way, the financial conditions can be improved for the pharmaceutical companies that supply older antibiotics to the Swedish market.

MPA proposes that the possibilities for joint Nordic packaging of older antibiotics should be investigated. Common Nordic packaging of older antibiotics would mean that the segmentation of the Nordic antibiotic market decreases and the manufacturing volume for each packaging size increases. This in turn increases the financial incentives for pharmaceutical companies to keep an antibiotic product on the market.

Pricing within the pharmaceutical benefits

TLV proposes that the ceiling prices should be able to be raised above the current level for certain package size groups in the period of the month system so that the availability of antibiotics within the pharmaceutical benefits is not jeopardized. Current regulations are designed to lower and maintain low prices for medicines when generic competition arises and contain no criteria for the conditions under which already established ceiling prices can be raised or lowered. At the end of October, TLV announced that the authority has started a review of the ceiling price system, which could be a possible starting point for future changes. TLV also believes that legal support should be introduced that would enable TLV to make exceptions under certain conditions for certain types of medicines. TLV proposes that the government commissions TLV to investigate these issues further.

TLV will also collect and clarify information about price increases for substitutable products not subject to generic competition on the authority's website. The information will be directed to pharmaceutical companies and the aim is to clarify the possibility of applying for a higher price for medicines with a lack of profitability.

Model for increased stockpiling

The Public Health Agency of Sweden proposes that the government commissions the agency to continue to investigate and pilot a new compensation model where pharmaceutical companies receive compensation for providing a defined buffer stock of identified antibiotic products to the Swedish market. The model is based on the Public Health Agency of Sweden's ongoing pilot study of the availability of certain new antibiotics. The antibiotic products that are proposed to be included are the products that are identified as having the greatest clinical consequences if they are not available to the healthcare.

Communication – regulatory advice and monitoring the market

MPA intends to start up an expanded advisory service. The purpose is to make available information about the regulatory opportunities that companies have that can contribute to improving the financial conditions for a company to market older

antibiotics on the Swedish market. The service will consist of a collection page on MPA's website with information and application forms as well as the possibility of advice, among other things.

MPA proposes a collaboration between authorities and the health care system to systematically look for antibiotics that are at risk of being withdrawn from the market. Currently, MPA often comes in too late in the pharmaceutical companies' decision-making process, which makes it difficult to prevent antibiotics from being deregistered. The proposal is based on MPA's ongoing government assignment to make a preliminary study of the current situation, with a final aim of developing structured and up-to-date information regarding access to medicines and medical devices on a national level, Platinea's proposal for central coordination as well as with other on-going national work on preparedness and drug supply.

Termer och begrepp

AIP – apotekens inköpspris. Motsvarar läkemedelsföretagens försäljningspris inkl. kostnad för distribution.

Aktiv substans/API (Active Product Ingredient) – det ämne i ett läkemedel som ger det dess medicinska effekt.

AMR – antimikrobiell resistens. I det här arbetet avses främst antibiotikaresistens hos bakterier.

ATC – är det klassificeringssystem för läkemedel som baseras på hur eller var läkemedlet verkar (Anatomic Therapeutic Chemical classification system).

AUP – apotekens försäljningspris.

Apotekens handelsmarginal – den statliga ersättning som apoteken får när de säljer receptförskrivna läkemedel inom högkostnadsskyddet.

Beredningsform – olika former för hur ett läkemedel kan tillföras kroppen, till exempel via tablett, injektionsvätska eller plåster. Även kallad form.

Bristsituation – en restsituation av ett läkemedel som inte är utbytbar.

DDD – definierad dygnsdos. Fastställs av WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology (www.whocc.no/).

Extemporeläkemedel – ett läkemedel som är specialtillverkat för enskild individs behandling.

Form – se beredningsform.

Förpackningsstorleksgrupp – en gruppering av förpackningar med läkemedel i samma utbytesgrupp, i jämförbara förpackningsstorlekar, inom vilken utbyte ska göras på öppenvårdsapoteken.

Generiskt läkemedel – läkemedel som innehåller samma aktiva substans, i samma beredningsform och med samma styrka, och som ger samma medicinska effekt.

Godkänd indikation – det sjukdomstillstånd som får behandlas med ett läkemedel som godkänts av Läkemedelsverket eller den europeiska motsvarigheten, European Medicines Agency.

LiiV- Leverantörernas information i VARA.

Läkemedelsförmån – ett läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna är subventionerat och ingår i högkostnadsskyddet vilket begränsar hur mycket en kund behöver betala för sina läkemedel. Även kallat förmånerna.

MAH – innehavare av marknadsföringstillstånd (Market Authorisation Holder).

Originalläkemedel – det första läkemedlet på marknaden som innehåller en viss aktiv substans. Dessa läkemedel har patentskydd och blir därmed inte föremål för konkurrens från generiska motsvarigheter under ett antal år.

Periodens vara – den läkemedelsförpackning som är tillgänglig, har lägst pris inom varje utbytesgrupp och förpackningsstorleksgrupp och som apoteken ska erbjuda sina kunder. Periodens vara utses av TLV.

Regioner – det som fram till 2019 kallades för landsting.

Receptförskrivna läkemedel/ antibiotika – läkemedel/antibiotika som har förskrivits på recept och expedieras på öppenvårdsapotek.

Sjukhusläkemedel/sjukhusantibiotika – läkemedel/antibiotika som i Sverige köps av vårdgivarna och ges på sjukhus eller i övrigt vid vårdbesök.

Slutenvård – vård som bedrivs då patienten ligger på sjukhus.

Subvention – den del av kostnaden för ett läkemedel, en tandvårdsåtgärd eller en förbrukningsartikel som staten betalar

Takpriser i utbytesgrupper – det högsta accepterade priset (AIP/enhet) på ett läkemedel i en förpackningsstorleksgrupp.

Utbytesgrupp – är en grupp av läkemedel som enligt Läkemedelsverkets lista över utbytbara läkemedel är sinsemellan utbytbara.

Utbytbara läkemedel – läkemedel som Läkemedelsverket har bedömt är utbytbara med varandra eftersom de innehåller samma aktiva substans, i samma beredningsform och med samma styrka och de ger samma medicinska effekt.

VARA – ett nationellt produkt- och artikelregister. I registret finns alla läkemedel samt de förbrukningsartiklar och livsmedel som ingår i högkostnadsskyddet.

Äldre antibiotika – antibiotika där marknadsexklusiviteten gått ut (normalt minst 10 år sen första registrering) och där flertal utbytbara generikaprodukter kan förekomma.

Öppenvård – vård som främst bedrivs som primärvård via vårdcentraler och vid specialistmottagningar.

1 Inledning

1.1 Uppdrag

Regeringen har sett att det finns behov av en särskild satsning rörande äldre antibiotika för att stärka framtida tillgång. Av den anledningen har Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), Folkhälsomyndigheten och Läkemedelsverket fått i uppdrag att genom olika insatser stärka tillgången till äldre antibiotika.¹

Myndigheterna ska i den första delen av uppdraget analysera:

- Vilka antibiotika som försvunnit från den svenska marknaden och som det fortfarande finns ett behov av, samt vilka antibiotika som nu finns på svenska marknaden som löper risk att försvinna.
- De mest betydande marknadsinträdeshindren och anledningarna till dessa, som finns för äldre antibiotika.
- Vilka orsaker som kan ligga bakom att äldre antibiotika tas bort från svenska marknaden.
- Hur olika möjliga stimulans-, ersättnings- och finansieringsmodeller kan utformas för att ge incitament att behålla äldre antibiotika på marknaden. Inom ramen för den delen av uppdraget ska en särskild analys göras av behov av författningsändringar för att kunna genomföra respektive modell.

I analysen av olika modeller ska myndigheterna ta hänsyn till om det är möjligt att samverka på nordisk nivå och på EU-nivå.

I den andra delen av uppdraget ska myndigheterna utifrån de analyser som gjorts inledningsvis bedöma om det är möjligt att genomföra en- eller flera åtgärder som syftar till att öka incitamenten för att behålla äldre antibiotika på marknaden eller få tillbaka antibiotika av särskilt medicinskt värde som försvunnit. I den delen av uppdraget ska särskilt beaktas om det kan behövas varierande insatser på olika nivåer för respektive antibiotika för att ge bäst effekt på tillgång. Vidare ska myndigheterna särskilt beakta betydande marknadsinträdeshinder ur ett ekonomiskt perspektiv.

Uppdraget ska delvis ses som ett komplement till det arbetet som Folkhälsomyndigheten gör rörande tillgången på nya antibiotika. Utfört arbete inom ramen för Platinea eller andra samverkansfora bör beaktas och tas tillvara inom regeringsuppdraget. I uppdraget ingår även att följa utvecklingen av liknande projekt på internationell nivå.

Uppdraget ska utföras i samverkan med myndigheterna inom uppdraget samt med andra relevanta aktörer.

¹ Regeringen (S2021/06172), Uppdrag att stärka tillgång till äldre antibiotika, www.regeringen.se/regeringsuppdrag/2021/09/uppdrag-att-starka-tillgang-till-aldre-antibiotika/

1.2 Målsättning

Uppdragets målsättningar är att:

a) Ta fram en aktuell och detaljerad beskrivning av marknaden, tillgången till och behovet av äldre antibiotika samt den förväntade utvecklingen. Inom ramen för kartläggningen ska de viktigaste marknadsinträdeshindren och de bakomliggande orsakerna till att äldre antibiotika försvinner från den svenska marknaden analyseras och presenteras.

b) Utifrån kartläggningen identifiera, utforma och presentera varierande typer av åtgärd på olika nivåer som stärker marknaden incitament att tillhandahålla äldre medicinskt värdefulla antibiotika till den svenska marknaden, samt på en övergripande nivå redogöra för vad som krävs för att genomföra en eller flera av dessa. Åtgärderna ska i möjligaste mån bidra till att skapa långsiktiga förutsättningar för marknaden och minimera negativ påverkan på nuvarande system och processer.

1.3 Beskrivning av urval

Huvuddelen av den antibiotika som används i Sverige ingår i ATC-kod J (antiinfektiva medel för systemiskt bruk), för vilken antibiotika utgör cirka 78 procent av volymen och 82 procent av försäljningsvärdet (AUP). Övriga ATC-koder som inkluderar läkemedel där antibiotika ingår är A (matsmältningsorgan och ämnesomsättning), D (hudpreparat), P (antiparasitära medel), G (Urin- och könsorgan samt könshormoner) samt S (ögon och öron). Sammantaget utgör volymen och försäljningen av dessa fem ATC-koder cirka 22 procent av volymen respektive 18 procent av försäljningsvärdet och domineras helt av läkemedel för ögon- och öronbehandling.

Antibiotika som ges systemiskt innebär att de tillförs kroppen i form av tabletter/kapslar/lösning eller som intravenös (IV) eller intramuskulär infusion. Infusionsbehandling är i allt väsentligt begränsad till slutenvården eller vid avancerad hemsjukvård, medan tabletter och kapslar är sådant som patienten främst hanterar själv efter att hämtat ut på apoteksrecept. Det finns även lokal, eller topikal, behandling med antibiotika, vilket framför allt omfattar öron- och ögondroppar, hudsalvor och vagitorier. Systemisk behandling omfattar i allt väsentligt ATC-koderna J, A och P, vilket innebär att det utgör cirka 87 procent av volymen och 81 procent av försäljningsvärdet. ATC-koderna D, G och S är nästan uteslutande topikala behandlingar och utgör resterande 13 procent av volymen respektive 19 procent av försäljningsvärdet.

Faktaruta systemiska och topikala antibiotika

- *Systemiska antibiotika (tabletter, kapslar, lösningar och infusionsvätskor) utgjorde cirka 87 procent av volymen 2021. Resterande 13 procent utgjordes av topikala beredningsformer för utvärtes bruk (framför allt ögon- och örondroppar, men även salvor och vagitorier).*

Som beskrivs i 4.5 uppgick försäljningen av antibiotika till 4,6 miljoner förpackningar under 2021, varav 3,6 miljoner förpackningar var antibiotika som förskrevs på recept inom öppenvården och cirka en miljon inom slutenvården. Räknat i apotekens utförsäljningspris (AUP) motsvarade de 4,6 miljonerna förpackningar ett försäljningsvärde på 815 miljoner kronor. I den siffran ingår även den ersättning som apoteken får för att tillhandahålla de receptförskrivna läkemedel som ingår i förmånssystemet till öppenvården, även kallat apotekens handelsmarginal (utgörs av skillnaden mellan apotekens utförsäljnings- och inköpspris, förkortat AUP respektive AIP). Inom slutenvården utgår ingen sådan ersättning, vilket gör att AUP är lika med AIP.

Det innebär att av de 815 miljonerna tillfaller cirka 637 miljoner (78 procent) de tillverkande bolagen en försäljningsintäkt i form av AIP och cirka 178 miljoner utgörs av apotekens handelsmarginal. I och med att data är ofullständig så är AIP respektive apotekens handelsmarginal en uppskattning² och ifall det inte specifikt pekas ut så avser försäljningsdata i rapporten oftast AUP.

1.4 Avgränsningar

- Uppdraget omfattar endast humanläkemedel
- Uppdraget omfattar äldre antibiotika, vilket tolkas som antibiotika som saknar marknadsskydd
- Kartläggningen av marknaden omfattar antibiotika som används inom både öppen- och slutenvården inklusive antibiotika som är tillgängliga via licens eller som extempore.
- Uppdragets analyser och förslag på åtgärder gäller vardagsförsörjning och är inte inriktat på krissituationer
- Beredning av författningsförslag som berör läkemedelsförmånerna, eller andra författningar, kommer att ske inom ramen för kommande uppdrag
- Incitament eller insatser för forskning och utveckling ingår inte i uppdraget

² Av den antibiotikaförsäljning som skedde via apotek under 2021 utgjorde receptförskrivna läkemedel inom läkemedelsförmånerna 94% av transaktionerna (för dessa har TLV tillgång till uppgifter om både AUP och AIP). För övriga 6% av transaktionerna saknas AIP, vilka beräknats genom en uppskattning. För transaktioner inom slutenvården antas AIP vara lika med AUP.

2 Bakgrund

Antibiotikaresistens är ett allvarligt och växande folkhälsoproblem både i Sverige, i Europa och globalt³. Utan effektiva antibiotika kan vanliga infektioner bli dödliga (till exempel lunginflammation). Modern sjukvård är också beroende av effektiva antibiotika vid exempelvis cancerbehandlingar, transplantationer och operationer eftersom de innebär en ökad infektionsrisk samt ökade kostnader för hälso- och sjukvården.⁴ För att säkra en framtid med effektiva antibiotika behövs hållbara lösningar inom alla de sektorer som kan påverka utvecklingen av antibiotikaresistens. Antibiotika behöver användas ansvarsfullt – bara när det behövs och på rätt sätt.

Jämfört med övriga världen har Sverige både en låg antibiotikaförbrukning per capita och ett gynnsamt resistensläge³. För att bevara det relativt goda läget används antibiotika restriktivt och rekommendationen är att i första hand använda smalspektrumantibiotika.

Folkhälsomyndigheten och Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA) publicerar årligen rapporten Swedres-Svarm om antibiotikaförsäljning och antibiotikaresistens i Sverige. Enligt den senaste rapporten behandlades 13 procent av befolkningen med minst en antibiotikakur under 2021⁵. Sedan mitten av 1990-talet har antibiotikaanvändningen i öppenvård minskat med 59 procent mätt i recept per 1 000 invånare och år.

För att en patient ska anses ha tillgång till ett läkemedel menas oftast att patienten kan få det inom rimlig tid. Antibiotika används främst för att behandla akuta infektioner, och därmed behöver behandling påbörjas snarast.

Sjukvården har länge dragits med brist på antibiotika, ofta smalspektrumantibiotika, och problemet upplevs ha ökat under de senaste åren. Det gäller inte minst formuleringar till barn. Bristen förmodas bero på att vissa små produkter främst används i de nordiska länderna, som är förhållandevis små marknader. Därmed blir de mindre lönsamma för läkemedelsföretagen.

³ Mestrovic T. et. al., The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis / The Lancet (2022), www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468266722002250

⁴ Folkhälsomyndigheten (2014), Svenskt arbete mot antibiotikaresistens, www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/8b846784d2f040648905052438067c75/svenskt-arbete-mot-antibiotikaresistens.pdf

⁵ Folkhälsomyndigheten och Statens veterinärmedicinska anstalt (juni 2022) Swedres-Svarm 2021, www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/s/swedres-svarm-2021/

2.1 Regeringens strategi för arbetet mot antibiotikaresistens 2020–2023

Regeringen beslutade i februari 2020 om en uppdaterad strategi för arbetet mot antibiotikaresistens. Strategin gäller för 2020–2023 och den övergripande målsättningen är att bevara möjligheten att effektivt behandla bakteriella infektioner hos människa och djur⁶. Strategin ska ligga till grund för Sveriges arbete med att bromsa uppkomsten och spridningen av antibiotikaresistens, och arbetet med att förebygga och hantera dess konsekvenser. I strategin står bland annat att ”regeringen vill att tillgången till både nya och äldre antibiotika säkras på den svenska marknaden”. Det aktuella regeringsuppdraget har därmed en direkt koppling till strategin.

One health – ett samlat grepp över resistensproblematiken Regeringens strategi för arbetet mot antibiotikaresistens 2020–2023

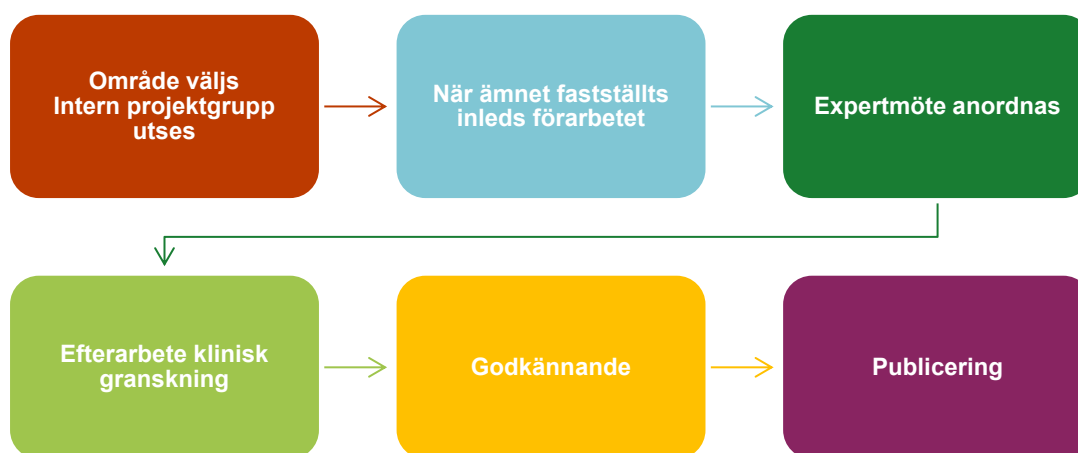
Begreppet One health i sammanhanget antibiotikaresistens innebär att problemet behöver hanteras gemensamt eftersom resistent bakterier kan överföras mellan människor, djur och livsmedel och spridas via miljön. Inom uppdraget att stärka tillgången till äldre antibiotika begränsas arbetet till humansidan.

2.2 Nationella behandlingsrekommendationer

Läkemedelsverket tar fram nationella behandlingsrekommendationer vilka är avsedda som kunskapsstöd och vägledning till hur läkemedel bör användas i den kliniska vardagen och riktar sig främst till hälso- och sjukvården och djursjukvården. I dagsläget finns 17 behandlingsrekommendationer för infektionssjukdomar framtagna av Läkemedelsverket i samarbete med kliniskt verksamma läkare och forskare inom berörda medicinska specialiteter, ofta även i samverkan med andra myndigheter. Behandlingsrekommendationerna baseras på bästa tillgängliga kunskap, dokumentation som utgjort grunden för läkemedlens godkännande, säkerhetsuppföljningar efter godkännande samt på beprövad klinisk erfarenhet. Informationen i en rekommendation bör, vid förskrivningstillfället, alltid kompletteras med innehåll i aktuell produktresumé.

⁶ Regeringen (2020), Svensk strategi för arbetet mot antibiotikaresistens 2020-2023, (S2020/00799), www.regeringen.se/4a48a4/contentassets/e6b8543c9df3470ab3addc416652acca/svensk-strategi-for-arbetet-mot-antibiotikaresistens-2020-2023.pdf

Figur 1. Process för behandlingsrekommendationer



Källa: Läkemedelsverket

Ytterligare tillgängliga nationella vårdprogram och riktlinjer i Sverige tas fram av specialistföreningar, Statens beredning för medicinsk utvärdering och Socialstyrelsen. Dessutom finns även regionala behandlingsprogram inom hälso- och sjukvården.

Internationellt skiljer sig behandlingsrekommendationer åt. En publicerad undersökning av behandlingsrekommendationer i 15 länder visar på stor variation mellan nationella riktlinjer för behandling av urinvägsinfektion inom Europa.⁷ De observerade skillnaderna kan delvis bero på bristande tillgång till antibiotika.

2.3 Nationell samverkan om antibiotika

Nedan presenteras ett urval av samarbeten gällande antibiotika på nationell nivå.

2.3.1 Samverkan mot antibiotikaresistens (Strama)

Det nationella nätverket Strama har som övergripande mål att bevara antibiotika som effektiva läkemedel vid bakteriella infektioner. Det är ett frivilligt nätverk med syftet att förhindra spridning av antibiotikaresistenta bakterier till och inom Sverige.⁸

Strama bildades 1995 som ett nätverk av myndigheter och organisationer på nationell nivå, sammanknutet med ett nätverk av lokala Stramagrupper. Nationell arbetsgrupp (NAG) Strama är sedan 2015 en del av det nationella systemet för kunskapsstyrning i hälso- och sjukvård.

Folkhälsomyndigheten har en formaliserad samverkansgrupp för Stramaarbete, med representanter för olika specialistföreningar, NAG Strama och

⁷ Malmros K., Comparison of antibiotic treatment guidelines for urinary tract infections in 15 European countries: Results of an online survey (2019), www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857919301682?via%3Dihub

⁸ Samverkan mot antibiotikaresistens (Strama), <https://strama.se/>

Stramanätverket. Gruppen träffas regelbundet för att diskutera aktuella frågor om antibiotikaresistens och vårdrelaterade infektioner. Utöver det har Folkhälsomyndigheten även regelbundna möten med NAG Strama och Stramanätverket.

2.3.2 Nationell samverkansfunktion mot antibiotikaresistens

Folkhälsomyndigheten och Jordbruksverket har ett gemensamt uppdrag från regeringen att leda en nationell samverkansfunktion i arbetet mot antibiotikaresistens. Samverkansfunktionen har funnits sedan 2012 och utgörs idag av en samverkansgrupp där 26 myndigheter och organisationer är representerade som arbetar enligt en given struktur. Arbetet styrs av en tvärssektoriell handlingsplan som i nuläget gäller för perioden 2021–2024. Handlingsplanen har fokus på One health och är en sammanställning av pågående aktiviteter i samverkan mot antibiotikaresistens.

2.3.3 Referensgruppen för antibiotikafrågor

Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF) är Sveriges expertgrupp för antibiotikafrågor, bestående av representanter utsedda av relevanta specialistföreningar och adjungerade medlemmar från Läkemedelsverket och Folkhälsomyndigheten. RAF:s huvuduppgifter är att verka för en rationell antibiotikaanvändning (indikation, preparatval och dosering) genom att ta fram och förmedla producentobunden information som är vetenskapligt grundad, att i europeiskt samarbete definiera bakteriers känslighet och resistens för antibiotika och att analysera resistensutvecklingens konsekvenser för val av antibiotika för olika patientkategorier. Folkhälsomyndigheten har konsulterat RAF i det nu aktuella regeringsuppdraget, liksom vid flertalet tidigare uppdrag.

2.3.4 Plattform för innovation av existerande antibiotika (Platinea)

Platinea, är en multisektoriell samverkansplattform som har som syfte att förbättra tillgänglighet och användning av antibiotika samt minska risker för bristsituationer.⁹ Platinea finansieras av Vinnova^{10, 11} och består av aktörer från industri, akademi, myndigheter och hälso- och sjukvården. Platinea har delat in arbetet i fem arbetspaket. Inom ramen för arbetspaket 4, som fokuserar på tillgänglighet, leveranskedjor och ersättningsmodeller, publicerades i april 2021 förslag på tio åtgärder mot bristande tillgång på antibiotika. Delrapporter innehåller förslag om säkerhetslager, ersättningsmodeller, central koordinering, integrerat datasystem och regulatoriska frågor. Delrapporterna berör till stor del frågor som lyfts i det nu aktuella uppdraget. Folkhälsomyndigheten är med i Platineas styrgrupp, TLV och Läkemedelsverket deltar i en referensgrupp.

⁹ Platinea (Plattform för Innovation av Existerande Antibiotika), www.platinea.se/

¹⁰ Vinnova, PLATINEA: samverkansplattform för innovation av existerande antibiotika, www.vinnova.se/p/platinea-samverkansplattform-for-innovation-av-existerande-antibiotika/ (hämtad 2022-10-26)

¹¹ Vinnova, PLATINEA 2.0 Tillgänglighet och individanpassad användning av antibiotika, www.vinnova.se/p/platinea-2.0---tillganglighet-och-individanpassad-anvandning-av-antibiotika/ (hämtad 2022-10-26)

2.4 Val av antibiotika inom hälso- och sjukvården

Antibiotika i öppenvård förskrivs på recept eller dosrecept och inhandlas på apotek av patienten eller via ett ombud. Antibiotika som används inom slutenvården köps via rekvisition. Regionerna är ansvariga enligt lag att tillhandahålla läkemedel till ineliggande patienter.

Ansvarsfull användning av antibiotika innebär att rätt preparat används vid rätt indikation, i rätt dos och under rätt behandlingstid. I Sverige har vi traditionen, kunskapen och möjligheten att många gånger rekommendera och välja antibiotika med så kallat smalt antibakteriellt spektrum, medan antibiotika med ett brett antibakteriellt spektrum är vanligare i länder med utbredd resistens. Smalspektrumantibiotika är endast aktiva mot en viss typ av bakterier, det vill säga de som orsakar den aktuella infektionen. Motsatsen är bredspektrumantibiotika som slår brett mot många bakteriegrupper och därmed driver resistens i större utsträckning. Det är därför viktigt att vårdpersonal har tillgång till behandlingsrekommendationer för att välja rätt preparat.

Behandlingsrekommendationerna är inte tvingande, men följsamheten är god vilket sannolikt i hög grad bidrar till Sveriges gynnsamma resistensläge. När det är brist på de rekommenderade förstahandspreparaten finns det dock risk för att vården skriver ut alternativ som har sämre effekt och fler biverkningar för patienten. Det kan även leda till ökade kostnader för samhället på grund av att vårdtiden blir längre och det tar tid att hitta lämpliga alternativ. Dessutom kan alternativen vara sämre ur resistenssynpunkt¹².

2.5 Marknadsförutsättningar för äldre antibiotika

Ett unikt dilemma med antibiotika är att det är en klass av läkemedel vars användning begränsar deras användbarhet, eftersom tillverkning och användningen riskerar att bidra till ökad resistens. För att minimera resistensutveckling behöver vården ha tillgång till en sortimentsbredd som gör det möjligt att använda det antibiotika som är mest ändamålsenligt, men också använda antibiotika så restriktivt som möjligt.

En stor andel av de antibiotika hälso- och sjukvården använder är äldre produkter som för länge sedan förlorat patentskyddet och är föremål för generisk konkurrens. De prismekanismer som gäller för utbytbara läkemedel, inte minst inom periodens vara-systemet, gör det rimligt att anta att vinstmarginalen efter produktionskostnader är lägre än för produktområden som domineras av nyare patentskyddade läkemedel. Det vittnar också de företagsrepresentanter om som intervjuats inom uppdraget.

Många större internationella läkemedelsföretag gjorde bedömningen redan för flera decennier sedan att antibiotika inte kunde anses vara en framtidsbransch och tog

¹² Folkhälsomyndigheten (2021), Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård, www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/b/behandlingsrekommendationer-for-vanliga-infektioner-i-oppenvard/

därför beslut om att nedprioritera forsknings- och utvecklingsinsatserna inom affärsområdet och i stället satsa på andra terapiområden. Insikten att en successivt ökande resistensproblematik innebar att det alltid skulle finnas incitament till en restriktiv användning, speciellt när det handlade om nya högeffektiva antibiotika, vilket ledde till slutsatsen att avkastningen på gjorda forskningsinsatser skulle utebli. Därav följer att antalet innovationer och nylanseringar inom antibiotikaområdet varit väldigt begränsat under många år - den sista helt ursprungliga klassen av antibiotika upptäcktes under 1980-talet.¹³

En annan viktig faktor, som bekräftas av olika bedömare, är insikten om att nyutvecklade antibiotika inte bör ersätta äldre antibiotika, utan helst komplettera dem. En ansvarsfull användning av nya antibiotika, så kallad "good stewardship", kräver att det finns god tillgång till äldre alternativ – annars går det inte ihop i och med att en snabbt ökande användning av nya "sista-utvägen-antibiotika" lika snabbt riskerar att göra dem overksamma på grund av bakteriernas anpassningsförmåga.

Vårdens ambitioner att begränsa användningen av antibiotika har på motsvarande sätt inneburit att den volymökning (ökade användning) som normalt sker vid olika patentutgångar (då priserna faller) inte infunnit sig. Det framgår inte minst av de underlag som IQVIA sammanställt från 1995 och framåt. En majoritet av de antibiotika som används är produkter som funnits på marknaden under decennier och användningen har uppvisat en fallande trend under lång tid. I Sverige var den högsta volymmässiga användningen i början av 1990-talet och i Europa har försäljningen av antibiotika för systemiskt bruk (tabletter och infusioner) minskat med närmare 40 procent de senaste tio åren, vilket dock inkluderar en påtaglig pandemieffekt sedan våren 2020. De genomförda företagsintervjuerna ger också en bild av att antibiotika har varit ett oattraktivt affärsområde med sjunkande volymer och skral lönsamhet för en majoritet av bolagen.

Även om många större läkemedelsföretag lämnat antibiotikamarknaden så finns det undantag. För mindre företag med nordiskt fokus kan antibiotika vara en nisch att satsa på och vissa större företag visar fortsatt intresse för antibiotika trots att produktområdet kan utgöra en väldigt liten andel av den totala försäljningen. I flera fall kan det bero på att storföretagen även har andra produkter som kräver tillgång till antibiotika, exempelvis för behandling av cancer, transplantationer, ATMP (nya avancerade terapier baserade på celler, vävnader eller gener) eller för att helt enkelt möjliggöra standardmässiga kirurgiska ingrepp. Antibiotika kan vara en liten, men betydelsefull, del i ett företags strategiska produktportfölj.

Gemensamt för dagens internationella antibiotikamarknad är de EMA- och FDA-krav för specifika tillverkningsprocesser som gäller. Vissa antibiotika måste

¹³ Plackett, Benjamin, 22 oktober 2020, Springer Nature Limited, Vol 586. No money for new drugs, <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-020-02884-3/d41586-020-02884-3.pdf> (Daptomycin upptäcktes 1984 och godkändes av Food and Drug Administration, USA, 2003 - nästan två decennier efter upptäckten).

tillverkas i dedikerade fabriker och inte kombineras med andra läkemedel. Även hormoner och cytotatika omfattas av liknande specifika tillverkningskrav.

En stor andel av tillverkningen av äldre läkemedel är koncentrerad till länder som Kina och Indien. Ju äldre och småskaligare produktion desto större sannolikhet att den aktiva substansen tillverkas i Kina och att tabletter/lösningar görs i Indien för att sedan ofta förpackas i Europa. I Sverige finns inte längre någon tillverkare av aktiv substans, men det finns en antibiotikatillverkare vars produktionsbatcher spänner över allt från högvolymprodukter, som tillverkas näst intill varje vecka, till lågvolymssegmentet, som görs 1–2 gånger per år.

2.6 Nationella regulatoriska krav för antibiotikaprodukter

Att tillverka eller sälja läkemedel är styrt av regler och den som har en produkt eller en idé om en produkt måste gå igenom olika regulatoriska processer. Processen för att få läkemedlet godkänt för försäljning är en europeisk angelägenhet och baseras på beslut fattat av ett, flera eller alla länder inom EU beroende på vilken procedur som används.

Ett läkemedel kan också tillgängliggöras till patient genom licens, vilket är ett försäljningstillstånd till apotek att sälja ett läkemedel som inte är godkänt i Sverige. Efterfrågan, regulatoriska krav och ekonomiska möjligheter för innehavaren av marknadsföringstillståndet (MAH) är avgörande faktorer till hur en läkemedelsprodukt är tillgänglig i Sverige.

2.6.1 Registrerade läkemedelsprodukter med försäljningstillstånd

Vetenskaplig dokumentation för läkemedel som är godkända för försäljning i Sverige är granskade av Läkemedelsverket och innehåller information om preklinisk farmakologi och toxikologi, kemisk och farmaceutisk kvalitet, samt resultat från kliniska studier i frisk, frivillig och tänkt patientpopulation.

Det finns fyra olika regulatoriska procedurer för godkännande av läkemedel vars regulatoriska procedurer finns publicerade på Läkemedelsverkets webbplats:

- Nationell procedur
- Proceduren för ömsesidigt erkännande
- Decentral procedur
- Central procedur

Läkemedel som är godkända i Sverige förskrivs på recept eller finns tillgängliga receptfritt på apotek och handel (OTC). Även om ett läkemedelsföretag har försäljningstillstånd så finns det inte några formella krav att marknadsföra läkemedlet. I Sverige är de flesta antibiotikaprodukter receptbelagda för att säkerställa att antibiotika används endast då det är befogat och på så sätt minska risken för felanvändning samt minska utbredningen av antibiotikaresistens. Dock finns topikala beredningar av metronidazol för behandling av rosacea tillgängliga

som receptfria läkemedel. Läkemedelsföretag som har erhållit försäljningstillstånd för ett läkemedel i Sverige har skyldighet att kontinuerlig skicka in säkerhetsuppföljning för sin produkt. Globalt ser det annorlunda ut och i många länder finns antibiotika tillgängligt receptfritt.

2.6.2 Parallellhandel

Parallellhandel är möjlig genom att ett och samma läkemedel säljs till olika priser i olika länder inom EES-regionen (Europeiska ekonomiska samarbetsområdet). Det är EU inklusive Norge, Island och Liechtenstein. Det finns två former av parallellhandel: parallellimport och parallelldistribution.

Parallellimport

Ett parallellimporterat läkemedel är ett läkemedel som importeras till Sverige från ett annat EU- eller EES-land. Det är enbart läkemedel som är godkända av Läkemedelsverket för den svenska marknaden som kan parallellimporteras. Eftersom läkemedel säljs till olika pris i olika länder inom EES-regionen, kan en importör köpa läkemedlet i ett land där priset är lägre och sedan sälja det i annat land till ett högre pris. Det parallellimporterade läkemedlet har alltså samma tillverkare som det direktimporterade läkemedlet, men en annan distributör. Läkemedlet packas eller märks om med svensk märkning och förses med en svensk bipacksedel av ett företag som är godkänt för att genomföra ompackning. Läkemedelsverket ger tillstånd till försäljning för varje parallellimporterat läkemedel och beslutar om det är utbytbar eller inte.

Parallellimport av äldre antibiotika är vanligt förekommande. Nackdelen är att företag som bedriver parallellimport till stor del drivs av ekonomiska incitament och tillstånd för parallellimport kräver inte samma investering som för de läkemedelsföretag som har försäljningstillstånd i Sverige. Det medför att tillgängligheten av ett äldre antibiotikum via parallellimport varierar från månad till månad allt efter som efterfrågan och därmed ekonomiska incitament förändras. Det finns inte heller krav att rapportera förväntade restsituationer för läkemedel som parallellimporteras.

Parallelldistribution

Parallelldistribution av läkemedel innebär försäljning av ett centralt godkänt läkemedel i ett annat EES-land än det läkemedlet ursprungligen tillverkats och frisläppts för. Ett parallell-distribuerat läkemedel har samma namn och är precis samma produkt som det direktimporterade läkemedlet. Det packas eller märks om med svensk märkning och förses med en svensk bipacksedel av ett företag som är godkänt för att genomföra ompackning. Parallelldistribution hanteras av den europeiska läkemedelsmyndigheten, European Medicines Agency, EMA.

Eftersom de flesta äldre antibiotika är godkända enligt den nationella processen är parallelldistribution inte en användbar regulatorisk väg. För nyare centralt godkända antibiotika skulle parallelldistribution kunna vara en regulatorisk väg för att få antibiotika tillgängligt på den svenska marknaden.

2.6.3 Licensförskrivning av läkemedelsprodukter

Licens är ett försäljningstillstånd för apotek att sälja ett läkemedel som inte är godkänt i Sverige. Genom licensförskrivning har patienter möjlighet att få tillgång till antibiotikaprodukter som inte är godkända i Sverige för att tillgodose särskilda medicinska behov så som behandling av infektioner orsakade av resistenta bakterier och vacciner för att förebygga spridning av infektioner. För att en licens ska utfärdas krävs att behörig förskrivare skapar en licensmotivering och att ett apotek gör en licensansökan till Läkemedelsverket.

Enskild licens

Enskild licens tillgodoser behovet av läkemedel för en enskild patient och förskrivs vanligen via recept. Patienten kan hämta ut sitt läkemedel på valfritt apotek. Det går även att rekvirera till namngiven patient på en enskild licens men licensen är då endast giltig för den apoteksaktör som beviljats licens.

Generell licens

Generell licens tillgodoser behovet av läkemedel för människa för en eller flera vårdenheter. Utlämnande från apotek får ske mot rekvisition till vårdenhet. Licensen gäller endast för apoteksaktör/vårdenhet som står i beslutet. Om en förskrivare vill motivera en generell licens för fler vårdenheter måste det tydligt stå i motiveringen vilket ansvar förskrivaren har och hur förskrivaren har insyn i hela verksamheten som ska omfattas av licensen.

Beredskapslicens

Behovet av beredskapslicens för behandling av människa kan enbart motiveras av förskrivare som arbetar vid Folkhälsomyndigheten, Giftinformationscentralen eller Socialstyrelsen. Beredskapslicens tillgodoser behovet av läkemedel hos människor eller djur, i hela eller delar av landet.

Då antibiotika förskrivs på licens tar det längre tid innan patienten får tillgång till sin behandling än vid förskrivning av antibiotikaprodukt registrerad i Sverige. Bidragande orsaker är ökad administration för hälso- och sjukvården och apotek samt utredningsarbete för Läkemedelsverket. Om en antibiotikaprodukt förskrivs på licens är det sannolikt att apoteket inte har produkten i lager vilket ytterligare bidrar till längre tid innan patienten får tillgång till antibiotikakuren. Läkemedelsföretag som tillhandahåller läkemedel via licensförskrivning har inte heller krav att rapportera in säkerhetsuppföljning till Läkemedelsverket. Dessutom tas ansökningsavgifter ut av Läkemedelsverket och kostnader för relaterad administration medför ingen ekonomisk fördel för läkemedelsföretagen.

2.6.4 Extemporeläkemedel via rikslicens

Extemporeläkemedel är läkemedel som tillverkas av apotek om godkända läkemedel inte kan användas. De tillverkas utifrån beställning till en viss patient, ett visst djur eller djurbesättning. De kan även tillverkas i större kvantiteter och kallas då lagerberedning.

För att få tillverka en lagerberedning måste det vara ett svenskt apotek och göra en ansökan om tillverkningsstillstånd hos Läkemedelsverket. En aktör som är ett svenskt apotek och har fått tillstånd att tillverka en lagerberedning och vill tillhandahålla den ska anmäla lagerberedningen till Läkemedelsverket. En lagerberedning som tillhandahålls i över 1 000 förpackningar per år ska omfattas av en rikslicens. Ansöknings- och årsavgift för rikslicens betalas till Läkemedelsverket. Ansökan om lagerberedning kan beviljas om lagerberedningen bedöms ändamålsenlig, har godkänd farmaceutisk kvalitet och inte kan ersättas av godkänt läkemedel eller licensläkemedel.

Lagerberedning av äldre antibiotika försvåras av de särskilda krav som ställs vid tillverkning av antibiotika. Låg tillgång till aktiv substans för antibiotika som används i små volymer kan försvåra produktionen och medföra risk att substansstillverkaren avslutar produktionen.

2.6.5 Förskrivning av antibiotika utanför godkänd indikation

I Sverige finns möjlighet för läkare att förskriva ett läkemedel utanför godkänd indikation, off-label, utifrån den fria förskrivningsrätten vilken inte är specifikt reglerad i läkemedelslagstiftningen. Att förskriva ett läkemedel off-label innebär att läkaren utifrån egen bedömning av vetenskap och beprövad erfarenhet förskriver ett läkemedel utanför godkänd indikation och på eget ansvar.

Det förekommer att antibiotika förskrivs off-label vilket indikerar områden där behandlingsalternativ för patientgrupper inte är tillgängliga. Exempelvis används erytromycin som tarmmotorikstumulantia för patienter inlagda på sjukhusens intensivvårdsavdelning.

2.6.6 Avregistrering av antibiotikaprodukter

En ansökan om avregistrering är aktuell när företaget vill dra tillbaka sitt försäljningstillstånd. Den vanligaste orsaken till att läkemedel avregistreras är låg försäljning. I de fall då Läkemedelsverket bedömer att läkemedlet är viktigt att ha kvar på marknaden sker en dialog med företaget om möjligheterna att fortsätta marknadsföra läkemedlet. Om skälet till avregistrering är låg försäljning erbjuds i regel helt eller delvis befrielse från årsavgift. Läkemedelsverket har dock ingen möjlighet att tvinga ett företag att ha kvar ett läkemedel på marknaden. Det är vanligt att företaget informerar vårdgivare och apotek om avregistreringen, i vissa fall med hänvisningar till ersättningsläkemedel.

2.7 Urval av tidigare rapporterade och pågående relaterade regeringsuppdrag

Den svenska regeringen har tidigare tagit flera steg för att stärka tillgången till antibiotika genom flera regeringsuppdrag till Folkhälsomyndigheten och TLV som myndigheterna genomfört och rapporterat de senaste åren¹⁴. Uppdragen har

¹⁴ Folkhälsomyndigheten och TLV, för rapporter och mer information se: www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/antibiotika-och-antibiotikaresistens/tillganglighet-till-antibiotika/

fokuserat på tillgången och tillgänglighet till både nya antibiotika med marknadsskydd och äldre förskrivningsantibiotika utan marknadsskydd inom både öppen- och slutenvård.

Folkhälsomyndigheten och TLV fick 2016 i uppdrag att utforma förslag till en eller flera modeller för hur nya antibiotika samt äldre antibiotika där den nationella tillgängligheten är otillräcklig kan göras tillgängliga i Sverige¹⁵. I slutredovisningen av uppdraget redovisades ett förslag på en modell för att bedöma vilka antibiotika som är särskilt medicinskt värdefulla att säkerställa tillgången till.

Folkhälsomyndigheten och TLV utredde och föreslog modeller för lagerhållning, distribution samt alternativa ekonomiska ersättningsmodeller. Förslagen syftar till att säkerställa tillgängligheten till antibiotika av särskilt medicinskt värde. I uppdraget, som slutrapporterades i december 2017, redovisas förslag på modeller för att säkerställa tillgängligheten inom fem olika kategorier av antibiotika:

- Nya antibiotika med marknadsskydd
- Rekvisitionsantibiotika utan marknadsskydd
- Förskrivningsantibiotika utan marknadsskydd
- Kritiska sällanantibiotika
- Licensantibiotika

Uppdrag att genomföra en pilotstudie angående tillgänglighet till vissa antibiotika¹⁶

I juni 2018 fick Folkhälsomyndigheten i uppdrag av regeringen att testa en ersättningsmodell för den första kategorin (nya antibiotika med marknadsskydd). Syftet med modellen är att minimera risken för att svensk sjukvård ska stå utan verksamma antibiotika till personer med särskilt svårbehandlade infektioner. Den föreslagna ersättningsmodellen som nu testas i en pilotstudie går ut på att läkemedelsföretag förbinder sig att leverera specifika antibiotika mot en garanterad årlig minimiersättning. I korthet får läkemedelsföretagen en intäkt motsvarande 4 miljoner kronor minus försäljningsvärdet under året, dock lägst 400 000 kronor, per produkt och år. Pilotprojektet finansieras delvis av Vinnova. Fem antibiotikaprodukter ingår i studien, avtal har ingåtts med fyra läkemedelsföretag 2020. Utvärdering av modellen med hjälp av så kallad följeforskning pågår. Projektet ska slutredovisas till Regeringskansliet 2023. Preliminära resultat tyder på att dessa produkter marknadsfördes i Sverige tidigare än vad som var fallet i länder av motsvarande storlek.¹⁷ Modeller för de övriga fyra kategorierna beskrivs närmare i rapporten Modeller för ansvarsfull användning samt modeller för uppföljning.¹⁸

¹⁵ Regeringen (28 juni 2015), Uppdrag att genomföra en pilotstudie angående tillgänglighet till vissa antibiotika. Dnr: S2015/05372/FS, S2018/03920/FS (delvis), www.regeringen.se/regeringsuppdrag/2015/09/uppdrag-angaende-tillganglighet-till-antibiotika/

¹⁶ Ibid.

¹⁷ Outterson K et al. (april 2022), Patient Access in 14 High-Income Countries to New Antibacterials etc. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34251436/>

¹⁸ Folkhälsomyndigheten (2017), Modeller för ansvarsfull användning samt modeller för uppföljning, www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/t/tillganglighet-till-antibiotika/

Uppdrag om omvärldsbevakning i fråga om tillgång på läkemedel och medicintekniska produkter i syfte att förebygga och hantera bristsituationer¹⁹

Läkemedelsverket har fått i uppdrag att genomföra omvärldsbevakning i syfte att förebygga och hantera förändringar i tillgången på läkemedel och medicintekniska produkter.

För att skapa förutsättningar för ett tidigt agerande i syfte att minska konsekvenserna av olika restsituationer behöver det utvecklas en nationell omvärldsbevakning för övergripande bevakning av efterfrågan och tillgång till humanläkemedel och relevanta medicintekniska produkter. Vidare ska myndigheten enligt sin instruktion bland annat tillhandahålla en struktur för samordning mellan aktörer inom hälso- och sjukvården och aktörer inom försörjningskedjan för läkemedel när det gäller frågor om kritiska eller potentiellt kritiska bristsituationer. Inom ramen för den strukturen har myndigheten i uppdrag att ta fram lägesbilder över kritiska eller potentiellt kritiska bristsituationer för läkemedel. Läkemedelsverket ska lämna en redovisning av uppdraget till Socialdepartementet senast den 28 februari 2023.

Uppdrag att göra en förstudie inför framtagandet av en nationell lägesbild över tillgången till läkemedel och medicintekniska produkter²⁰

Läkemedelsverket och E-hälsomyndigheten har fått i uppdrag att i samarbete göra en förstudie om åtgärder för att Läkemedelsverket ska kunna sammanställa en nationell lägesbild över tillgång, lokalisering och förbrukning av humanläkemedel respektive relevanta medicintekniska produkter i Sverige. Syftet med den nationella lägesbilden är att kunna förebygga och hantera situationer där det finns risk för brist på produkter som behövs i hälso- och sjukvården eller där en kris ställer ökade krav på tillgången till dessa. Förstudien om läkemedel ska redovisas till regeringen senast den 28 februari 2023.

Uppdrag att genomföra en försöksverksamhet för en miljöpremie i läkemedelsförmånssystemet²¹

Regeringen har gett Läkemedelsverket, E-hälsomyndigheten och TLV i uppdrag att i samverkan utveckla och förbereda för en försöksverksamhet för att införa en miljöpremie i läkemedelsförmånssystemet. I det ingår att utarbeta bedömningskriterier för vilka produkter som är miljöklassificerade, hur premien och utbetalningssystemet ska utformas samt att beräkna premiens storlek. Utgångspunkten ska vara att försöksverksamheten ska bedrivas under åren 2024–2027 och att systemet ska vara frivilligt, dvs. att läkemedelsföretagen själva får välja om de vill ansluta sig. Uppdraget slutredovisades till regeringen den 30 oktober 2022.

Uppdrag om kartläggning av produktionskapacitet inom läkemedelsområdet²²

Regeringen har gett Läkemedelsverket i uppdrag att genomföra en kartläggning avseende den svenska läkemedelsproduktionen. Uppdraget är en del i det nordiska

¹⁹ Diarienummer: S2022/01264

²⁰ Diarienummer: S2022/01265

²¹ Diarienummer: S2021/04128, S2021/04129, S2021/04130

²² Diarienummer: S2022/00453

samarbete inom ramen för Nordiska ministerrådet som syftar till att kartlägga den nordiska produktionen av läkemedel.

Syftet med uppdraget är att ta fram en översiktsbild över vilka tillverkningsanläggningar som finns i Sverige och övriga Norden, var dessa är placerade samt deras tillverkningskapacitet. Uppdraget kan så småningom utvidgas för att inkludera flera relevanta aspekter, till exempel kartläggning av produktions- och värdekedjor.

Utveckling, tillverkning och distribution av sjukvårdsprodukterna har under de senaste åren genomgått en förändring som innebär ett stort beroende av globala värdekedjor vilket medfört att försörjningen blir sårbar. Ett sätt att minska globala beroenden inom läkemedelsförsörjningen är den nordiska samverkan. Inom Nordiska ministerrådet finns det sedan länge ett samarbete mellan de nordiska länderna om krisberedskap.

Uppdraget genomförs i samarbete med andra nordiska länder och ska redovisa uppdraget senast den 31 december 2023 till regeringen.

2.8 Internationell utblick

Antibiotikaresistens och tillgång till antibiotika är både en nationell och en internationell angelägenhet. Marknaden för antibiotika är i likhet med övriga läkemedelsmarknaden global, samtidigt som den nationella användningen är begränsad. Tillgång till antibiotika liksom andra läkemedel förutsätter att en fungerande kedja med företag som tillverkar den aktiva substansen (API), ansvarar för dokumentation, tillverkar slutprodukten och tillhandahåller läkemedlet till marknaden. Mot bakgrund av att tillgången till antibiotika innefattar många internationella aspekter och den nationella användningen är begränsad är det aktuellt att utreda möjligheter till samverkan på nordisk och på EU-nivå för att inte antibiotika ska avregistreras.

2.8.1 Internationella aktörer och samarbeten

EU:s handlingsplan mot antibiotikaresistens

Antimikrobiell resistens är ett prioriterat område för kommissionen. Den 29 juni 2017 antog kommissionen en ny handlingsplan mot antibiotikaresistens. Handlingsplanen bygger på One Health och omfattar insatser för både människor och djur. Det finns stora skillnader mellan EU-länderna i användningen av antibiotika, förekomsten av resistens och nationella strategier för att ta itu med problemet. Handlingsplanen beskriver mer omfattande åtgärder för att minska uppkomst och spridning av antibiotikaresistens och stödja utvecklingen av och tillgången på nya effektiva antibiotika i och utanför EU. European Medicines Agency (EMA), European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA) och European Environment Agency (EEA) gemensamma arbete ligger till grund i den nya handlingsplanen.

EU-riktlinjer för återhållsam användning av antibiotika

Medlemsstaterna inom EU har gemensamt tagit fram riktlinjer för en återhållsam användning av antimikrobiella medel inom humanmedicin i hela Europeiska unionen för att stödja nationella riktlinjer och rekommendationer. Riktlinjerna bygger på olika källor, däribland rådets rekommendation 2002/77/EG av den 15 november 2001 om återhållsam användning av antimikrobiella medel inom humanmedicin och WHO:s globala handlingsplan mot antimikrobiell resistens.

HERA (Health Emergency Preparedness and Response Authority)

Myndigheten för beredskap och insatser vid hälsokriser har till uppgift att förebygga, upptäcka och snabbt ingripa vid hälsokriser. HERA inrättades till följd av coronapandemin och ska föregripa hot och potentiella hälsokriser genom att samla in information och bygga upp nödvändig insatskapacitet. HERA inrättades som ett nytt generaldirektorat vid EU-kommissionen den 16 september 2021. Här ingår beredskap om tillgång till antibiotika.

3 Genomförande

Regeringen gav hösten 2021 Folkhälsomyndigheten, Läkemedelsverket och TLV i uppdrag att utreda möjligheten att stärka tillgång till äldre antibiotika.

3.1 Projektorganisation och arbetssätt

De tre myndigheterna har samarbetat nära med regeringsuppdraget sedan start. Arbetet fördelades enligt varje myndighets kompetens men mycket av arbetet har varit gemensamt. TLV har ansvarat för att kartlägga marknaden och internationella initiativ, intervjua läkemedelsföretag och branschorganisationer, utrett frågor om prissättning och samordnat arbetet mellan myndigheterna. Folkhälsomyndigheten har ansvarat för urvalet av substanser och för den kliniska värderingen av antibiotika. Läkemedelsverket har ansvarat för regulatoriska frågor och för att kartlägga rest- och bristsituationer. Samtliga steg har diskuterats vid veckovisa möten mellan projektledare från respektive myndighet och andra involverade medarbetare. Dessutom har det hållits möten med en intern referensgrupp, samt regelbundna möten med styrgruppen bestående av cheferna på de berörda enheterna. Vidare har projektledarna haft en kontinuerlig dialog med Platinea som delat med sig av pågående och utfört arbete inom området att stärka tillgängligheten till äldre antibiotika.

En delrapportering av uppdraget lämnades till regeringen den 29 april 2022.

3.2 Datakällor och urval

För att beskriva den svenska och europeiska antibiotikamarknaden har TLV använt försäljningsdata från E-hälsomyndigheten och IQVIA samt egna data. Uppgifter från Läkemedelsverkets interna databaser om registreringsstatus, ansökningar om licensförskrivning och restanmälningar för antibiotika och övriga läkemedel har använts i Läkemedelsverkets kartläggning av rest- och bristsituationer och för Folkhälsomyndighetens arbete inför klinisk värdering. I tabell 1 ges en överblick över de olika datakällorna och vilken data de innehåller.

Den internationella data som beställts från IQVIA avser endast antibiotika för systemiskt bruk. I Sverige utgör systemiska antibiotika cirka 87 procent av marknadsvolymen, vilket alltså bedöms utgöra en tillfredställande omfattning. Värt att notera är att data från IQVIA använder enheten *counting units* för att visa på antal enheter i en förpackning, till exempel tabletter eller milliliter, men det är inte en enhet som finns i någon annan databas. Volymdata från övriga källor avser främst antal läkemedelsförpackningar, vilket bedöms kunna vara ett något grövre mått än *counting units*. Data om slutenvårdsanvändning från E-hälsomyndigheten täcker inte in hela Sverige då viss data från region Dalarna saknas.

För en förteckning med samtliga ATC-koder som ingår och huruvida de klassas som systemiska eller topikala antibiotika se avsnitt 7.1.1, tabell 24.

Tabell 1. Översikt av olika datakällor som används i rapporten

Datakälla	Typ av data	Tidsperiod	Systemiska antibiotika	Topikala antibiotika
TLV	Data om försäljning inom öppenvård på NPLPackID-nivå inkl. information om AIP och AUP och det generiska utbytet.	2009–2021	Ja	Ja
Läkemedelsverket	Data om tidpunkt för registrering och avregistrering på NPLPackID-nivå, restnoteringar åren 2017 till 2021, licensföreskrivningar under 2021, samt information om marknadsföringsstatus. Är en ögonblicksbild från början av 2022 för vissa variabler.	Se typ av data för detaljerade uppgifter	Ja	Ja
E-hälsomyndigheten	Data från Concise på NPLPackID-nivå för slutenvård och öppenvård. Variabler om företag, DDD, beredningsform, försäljningsvärde och försäljningsvolym. Data för slutenvården i Dalarna är ofullständig. För 2010-2020 används den historiska kuben och för 2021 kuben med månadsdata. Utsökningsdatum 2022-04-06.	Månadsdata ²³ 2017–2021 Årsdata 2010–2020	Ja	Ja
IQVIA	Data från IQVIVA MIDAS, försäljning från 27 europeiska länder. Data om försäljningsvärde, försäljningsvolym på varunummernivå samt information om företag och koncern.	2011–2021	Ja	Nej

3.3 Beskrivning och kartläggning

Begreppet tillgång eller tillgänglighet till läkemedel används oftast för att beskriva i vilken utsträckning som hälso- och sjukvården har möjlighet att förskriva eller ordinera det läkemedel som behövs och är bäst lämpat för situationen. För att veta i vilken utsträckning hälso- och sjukvården har tillgång till äldre antibiotika skulle det behövas uppgifter för varje gång som ett äldre antibiotikum önskas användas och om det är möjligt att få tag på. Det är uppgifter som i dag inte finns tillgängliga

²³ Endast i figur 22 används data från månadskuben för 2017- 2020. I övriga analyser används årsdata från den historiska kuben för dessa år.

och som sannolikt skulle kräva orimligt mycket resurser för att skapa. I brist på sådana uppgifter finns två sätt för att uppskatta tillgång till äldre antibiotika, i) att utgå från antibiotika som används inom hälso- och sjukvården med hjälp av försäljningsstatistik eller ii) att utgå från statistik över rest- och bristsituationer.

Alternativ i) är att utgå från försäljningsstatistik visar på hur hälso- och sjukvården kan agera och hur användningen av antibiotika förändras över tid. Det är möjligt att se vilka antibiotika som försvinner eller tillkommer på den svenska marknaden. I Sverige har vi god tillgång till detaljerade försäljningsdata över en lång tid från E-hälsomyndigheten för hela Sverige. En nackdel är att det exempelvis inte fångar om det läkemedel som expedierades var förstahandsvalet eller om patienten stod utan behandling. I rapporten har TLV analyserat försäljningsstatistik, vilket benämns som användning av antibiotika inom hälso- och sjukvården, se kapitel 4 exklusive avsnitt 4.4 och kapitel 6.

Alternativ ii) är att utgå från statistik över rest- och bristsituationer vilket visar vilka antibiotika som saknas vid olika tillfällen. Det har ett tydligt vårdperspektiv och visar på en situation där ett läkemedel de facto inte kunnat tillhandahållas. Nackdelen är att data bygger på inrapporteringar från läkemedelsföretagen vilket medför osäkerheter vad gäller täckningsgrad då det är osäkert att alla läkemedelsföretag rapporterar in som de bör. Det är även utmanande att data endast är på förpackningsnivå, vilket kan göra det svårt att tolka om det finns andra liknande förpackningar tillgängliga eller inte. Läkemedelsverket analyserar i avsnitt 4.4 den data som finns för rest- och bristsituationer.

3.3.1 Marknaden

Marknadsöversikt

Den svenska antibiotikamarknaden har krympt under lång tid. För att få en mer komplett uppfattning om i vilken utsträckning det även speglas av utvecklingen i övriga Europa, och andra delar av världen, har IQVIA anlåtats inom ramen för uppdraget för att bland annat komplettera dataunderlaget och bredda den internationella analysen.

Intervjuer och dialog med aktörer på marknaden

För att få en bredare förståelse för antibiotikamarknaden i Sverige har TLV under regeringsuppdraget genomfört ett antal intervjuer med industriföreträdare. De två första intervjuerna var med branschorganisationer för läkemedelsföretag; LIF, de forskande läkemedelsbolagen, samt Föreningen för Generiska läkemedel och Biosimilarer (FGL). Parallellt gjordes en sammanställning över de företag som säljer antibiotika i Sverige med hänsyn tagen till företagets storlek, omsättning, andel antibiotika i produktportföljen, öppen- eller slutenvårdsinriktning m.m. Sammanställningen omfattade både stora globala företag och mindre, mer regionalt nischade företag. Ett urval på åtta företag med olika profil och inriktning kontaktades för genomförande av intervjuerna. Sammantaget representerar företagsurvalet som intervjuades mer än 55 procent av den totala antibiotikaförsäljningen i Sverige under 2020.

Intervjuerna genomfördes fysiskt eller digitalt och var semistrukturerade. Inför intervjuerna skickade TLV de frågor som skulle tas upp under intervjun men under intervjuens gång fanns möjlighet att avvika från och/eller fördjupa sig i de frågor som skickats ut, se bilaga 1. TLV uppmanade också företagen att lyfta frågor och tankar som inte fanns med i de utskickade frågorna. Det var även möjligt för de som intervjuades att återkomma per mejl efter intervjun med förtydliganden och ytterligare tankar.

Informationen från intervjuerna används på ett samlat sätt i olika delar i rapporten. När så sker hänvisas till företagsintervjuer för de intervjuer som skett med branschorganisationer och läkemedelsföretag.

3.3.2 Analys av regulatoriska lättnader

Förslag som framkom under de företagsintervjuer som genomförts samlades ihop och för att utreda om förslagen från intervjuerna är möjliga att genomföra idag med stöd av nuvarande lagstiftning kopplades experter inom Läkemedelsverket in. Inom den grupperingen lyftes ytterligare möjligheter som kan bidra till att underlätta den regulatoriska administrationen för läkemedelsföretagen.

3.4 Bedömning av kliniskt värde

En del av uppdraget handlar om att i samverkan med hälso- och sjukvården definiera, värdera och prioritera det kliniska behovet av äldre marknadsförda antibiotika som kan ha ökad risk för bristande tillgång inom hälso- och sjukvården. En klinisk värdering görs även av antibiotika som aldrig funnits på den svenska marknaden eller som har försvunnit från den. Arbetet har utförts i flera steg, se kapitel 7. Folkhälsomyndigheten har definierat kriterier såsom årlig försäljningsintäkt, tidigare eller pågående bristsituationer, antal licensförskrivningar och nyligen genomförda avregistreringar. Utifrån dessa kriterier valdes vilka antibiotikaprodukter som ska bedömas utifrån kliniskt värde och konsekvenser för hälso- och sjukvården om de avregistreras eller en brist uppstår. Dessutom har Folkhälsomyndigheten värderat storsäljande produkter i Europa som inte marknadsförs i Sverige.

En extern referensgrupp bestående av tolv kliniskt praktiserande läkare utsågs för att bedöma det kliniska värdet: fem allmänmedicinare, fyra infektionsläkare varav en tuberkulosspecialist, en barnläkare, en öron-näsa-hals-läkare och en tandläkare. De nominerades av sina respektive specialistföreningar eller motsvarande organisation. Experterna per specialitet är fler inom områden där det är vanligast att antibiotika förskrivs eller rekvireras till patienter. Experterna värderade endast de antibiotikaprodukter som de hade god erfarenhet av. De slutliga poängen viktades sedan per specialitet. Varje läkare i referensgruppen gjorde en individuell bedömning av samtliga antibiotikaprodukter som uppfyllde Folkhälsomyndighetens uppställda kriterier (se kapitel 7) och bestämde sedan det kliniska värdet på skalan 0–2, där 2 är mest värdefullt. I bedömningen togs hänsyn till vilken plats i terapin produkten har, det vill säga om det rekommenderas som förstahandsval eller inte, om det är ett unikt behandlingsalternativ och om det gäller en unik formulering eller styrka. Stor vikt skulle läggas vid befarade kliniska konsekvenser om

substansen, beredningsformen eller styrkan skulle försvinna från marknaden under en kortare eller längre period. Sammanställningen tog även hänsyn till antal tillverkare av de aktiva substanserna, antal marknadsförare i Sverige, graden av utbytbarhet och de övriga styrkor som finns. Dock har den kliniska värderingen avgörande betydelse.

3.5 Internationella kontakter

För att få en övergripande bild över vilka internationella initiativ som redan finns inom antibiotikaområdet och som skulle kunna generera idéer eller tjäna som guidning i uppdraget har ett antal intervjuer gjorts med uppföljande litteraturgenomgångar. Representanter från Norwegian Institute of Public Health i Norge och WHO intervjuades i en tidig fas av uppdraget och det har sedan följts upp med ytterligare kontakter. I augusti 2022 genomfördes ett fysiskt möte med TLV, Läkemedelsverket och Folkhälsomyndigheten tillsammans med Platinea och kollegor från Folkhälsoinstitutet och Norsk sykehusinnkjøp från Oslo då liknande uppdrag avseende tillgänglighet till antibiotika diskuterades.

En lista på mer än 20 olika initiativ i ett 10-tal länder har identifierats, vilka bland annat strukturerats med avseende på om det rör nya eller äldre antibiotika, receptförskrivna eller sjukhusantibiotika etcetera.

I de företagsintervjuer som genomförts har vissa frågor varit fokuserade på internationella erfarenheter och i vad mån det finns utmaningar och idéer som skulle kunna ha bäring på tillgängligheten till äldre antibiotika på den svenska marknaden.

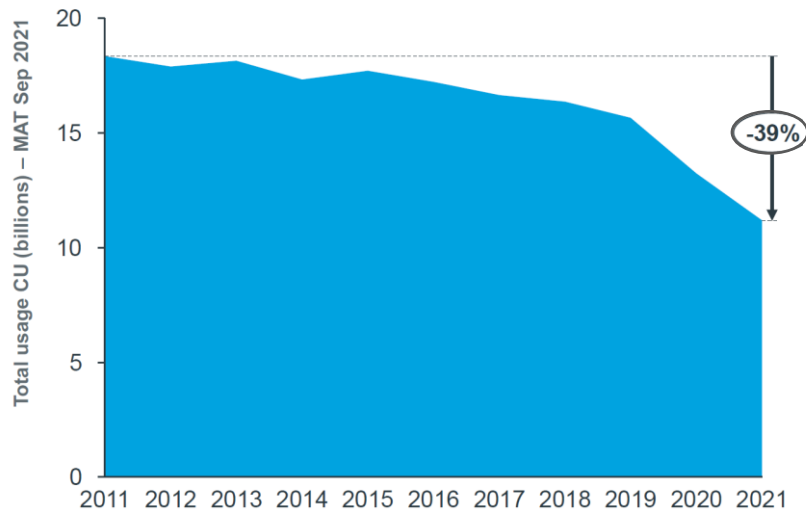
4 Marknadsöversikt av antibiotika globalt, i Europa och i Sverige

Den svenska antibiotikamarknaden har krympt under lång tid – användningen var som störst 1992. För att kunna utforma åtgärder som stärker tillgången till äldre antibiotika är det centralt att förstå vad utvecklingen inneburit för användningen av antibiotika i Sverige. För att få en samlad bild av marknadsförutsättningarna har såväl kvalitativa som kvantitativa data över den svenska och internationella marknaden för antibiotika samlats in och analyserats. Analysen belyser likheter och skillnader i försäljningsutveckling och användning samt orsaker till att antibiotika inte marknadsförs eller försvinner från marknaden. Målet är att resultatet från kartläggningen ska kunna användas för att utforma ändamålsenliga och träffsäkra åtgärder utifrån vårdens och samhällets behov.

4.1 Den globala marknaden för systemiska antibiotika

Eftersom många av de globala läkemedelsföretagen nedprioriterade terapiområdet antibiotika för flera decennier sedan har få nya antibiotikaklasser nått marknaden sedan 1970-talet. 1995 tillhörde antibiotika fortfarande de fem mest säljande terapiområdena i världen – något som reducerats dramatiskt sedan dess. Accentuerat av pandemin under 2020/2021 så är volymnedgången inom Europa närmare 40 procent under den senaste 10-årsperioden för systemiska antibiotika.

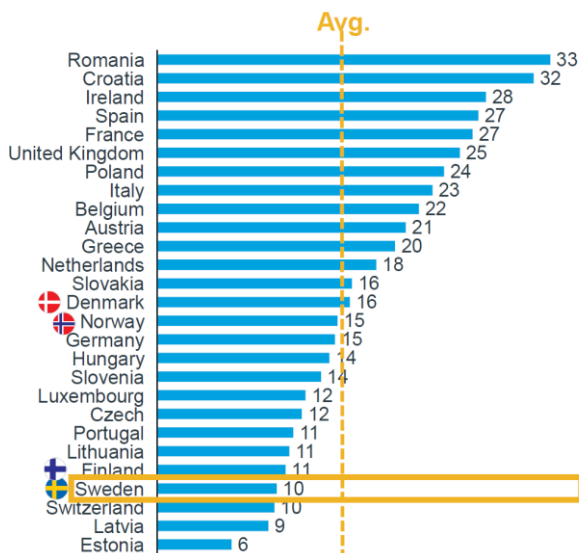
Figur 2. Total användning av systemiska antibiotika i Europa (volym i miljarder Counting Units²⁴)



Källa: IQVIA, Midas 2011-2021 (rullande 12, sept.)

Samtidigt är användningen högst varierande inom Europa. Användningen av antibiotika i Rumänien, Kroatien och Irland är dubbelt så hög som Europagenomsnittet, medan Sverige hör till de länder med lägst användning.

Figur 3. Genomsnittlig antibiotika-användning per capita, okt. 2020 – sept. 2021 (Enhet är Counting Units och det gula, lodräta sträcket är det europeiska genomsnittet.)



Källa: IQVIA, Midas 2011-2021 (rullande 12, sept.), Eurostat 2021 (befolkning)

²⁴ Counting Units är en volymenhet. Definition: "CU is the smallest unit of measure defined by IQVIA for a product form. It represents the number of individual tablets, millilitres of liquid, grams of ointment, and so on for each product purchased. Similar product or pack dosage forms can be compared, and the effect of different pack sizes eliminated."

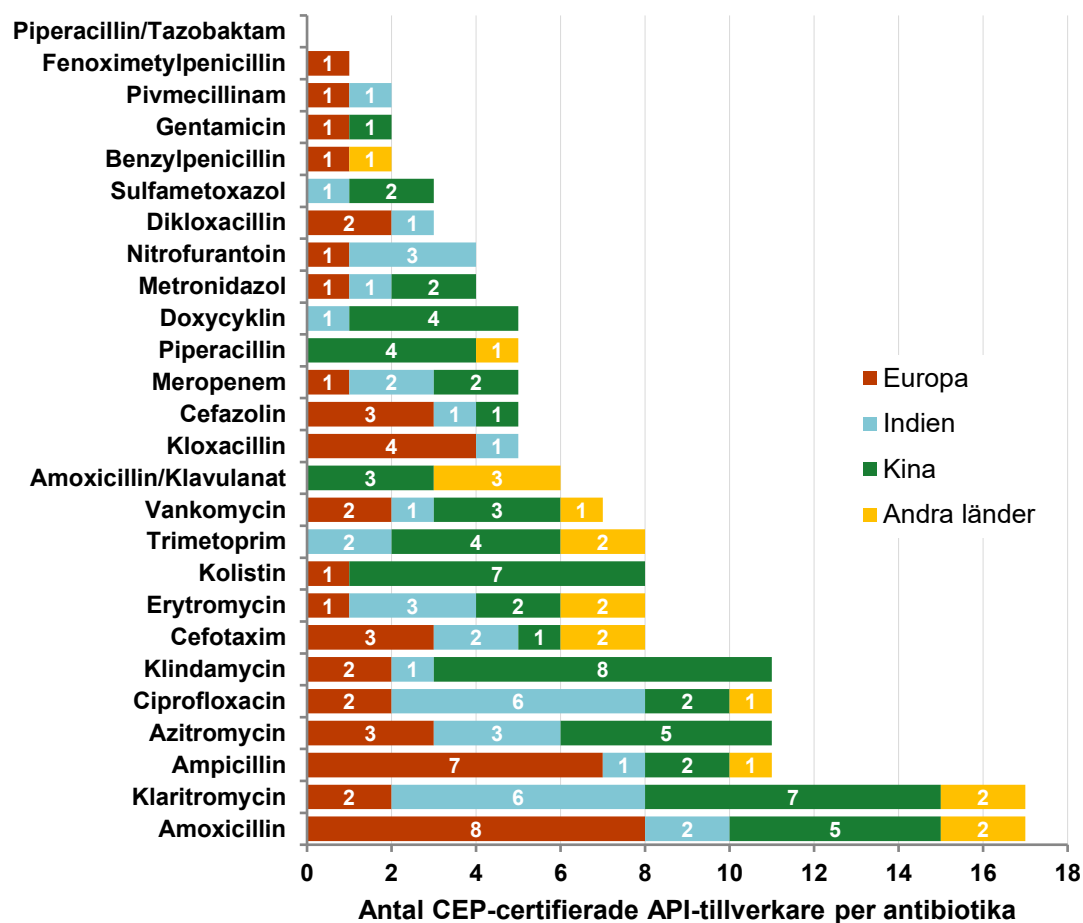
När storsäljande läkemedel inom olika terapiområden förlorar sitt patentskydd och utsätts för konkurrens från generiska produkter, faller ofta priserna dramatiskt. Användningen brukar dock öka i takt med att allt större del av världens befolkning får råd med behandling, vilket kan generera betydande volymökningar. Det gäller dock inte antibiotika där patentutgångar visserligen lett till lägre priser, men inte följts av stigande volymer. Det har i sin tur lett till att antalet tillverkare av generiskt tillgängliga antibiotikasubstanser minskat och idag bedömer flertalet företagsrepresentanter att cirka 60 procent av produktionen av aktiv substans finns i Kina.²⁵

I ett utredningsarbete av Norska Helsedirektoratet, på uppdrag av Helse- og Omsorgsdepartementet, sammanställdes hur många CEP-certifierade²⁶ API-tillverkare som fanns registrerade för tjugofem viktiga antibiotika med förhållandevis stor användning i Norge. En frågeställning var också vart i världen dessa antibiotika tillverkades. Som framgår av figur 4 finns en betydande andel av API-produktionen i Kina och Indien och i vissa fall indikerar registeruppgifterna att industrin helt får förlita sig på utomeuropeisk produktion av aktiv substans.

²⁵ Information om läkemedelstillverkning och faktiska produktflöden ("supply chain") är ofta svår att få grepp om. Även om det inte är direkt överförbart till läkemedel som säljs på svenska marknaden, så finns det databaser med uppgifter om tillverkare av aktiva substanser, tablettlagare m.m. som går att få tillgång till (inklusive den öppna databasen Medsafe på Nya Zeeland).

²⁶ CEP-certifikat (certificate of suitability). Ett CEP-certifikat visar att substanskvaliteten är i överensstämmelse med den europeiska farmakopén.

Figur 4. Antal CEP-certifierade fabriker för tillverkning av utvalda antibiotikasubstanser



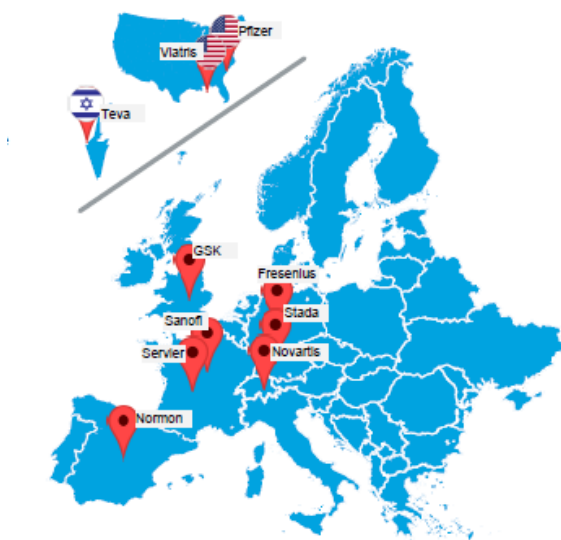
Not. Uppgifterna i diagrammet behöver inte vara kompletta och det är inte ett krav att vara CEP-certifierad för att sälja läkemedel på den europeiska marknaden.

Källa: Norska Helsedirektoratet. Baserat på information från EDQM-databasen (Certification Database Online EDQM).

4.1.1 Antibiotikaföretag i Europa

De tio största antibiotikaföretagen i Europa har gemensamt haft en stabil volymmässig marknadsandel på cirka 55 procent under de senaste tio åren. Av dessa tio bolag har sju sitt säte i Europa. De övriga tre är Pfizer och Viatris, med säte i USA (Viatris är ägare till Meda AB som är marknadsledande inom antibiotika i Sverige), samt Teva som är baserat i Israel. Alla de tio bolagen, utom spanska Normon, har direktförsäljning av läkemedel på den svenska marknaden. De företag som säljer antibiotika på den svenska marknaden beskrivs närmare i avsnitt 4.6 Marknadsöversikt för antibiotikaföretag som säljer antibiotika i Sverige.

Figur 5. De tio största antibiotikaföretagen i Europa



Källa: IQVIA, Midas (Sept. 2021)

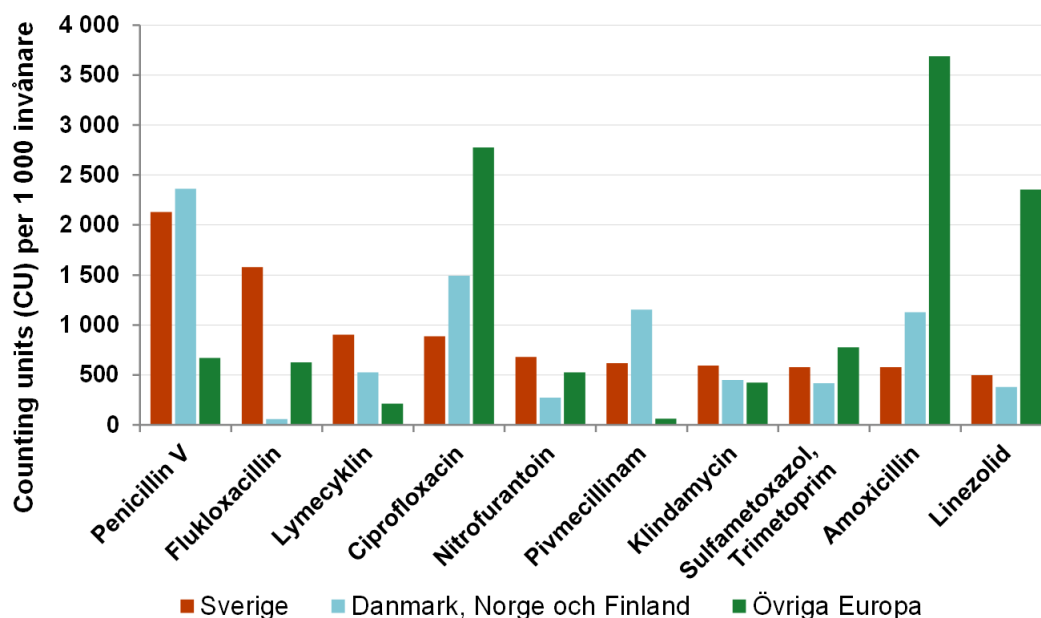
4.1.2 Användningen av smal- och bredspektrumantibiotika

Som framgår av figur 6 varierar användningen av vilka antibiotika som används betydligt mellan olika länder i Europa och Sverige hör till de länder med lägst användning per capita. I Sverige och Norden är också andelen bredspektrumantibiotika väsentligt lägre än i andra delar av Europa, vilket av olika bedömare tros hänga samman med varför problemen med resistensutveckling är mindre uttalade i Norden.

En jämförelse av de tio vanligaste systemiskt verksamma antibiotika som används i Sverige 2021 visar att användningen i Sverige skiljer sig väsentligt från Europa. Som jämförelsemått används antal enheter per capita. Skillnaderna i användning är betydande både när det gäller vilka substanser som används liksom antal enheter per capita. Åtta av de tio mest använda substanserna skiljer sig väsentligt i antal enheter per capita.²⁷ Våra nordiska grannländer Danmark, Norge och Finland visar på större likheter med Sverige när det gäller vilka substanser som används och antal enheter jämfört med övriga Europa, men även här finns skillnader.

²⁷ Åtta av de tio mest säljande substanserna används i mer än dubbel så stor utsträckning räknat per capita i det land eller grupp av länder i förhållande till det land eller grupp av länder som använder det minst.

Figur 6. Användning per capita av systemiskt verksamma antibiotika för de tio vanligaste substanserna i Sverige okt. 2020 – sept. 2021, counting units (enheter) per tusen invånare inom öppen- och slutenvård. Användning per capita är beräknad som antal sålda enheter dividerat med befolkning (tusentals invånare) för respektive land alternativt grupp av länder



Not. ATC4 i ordning: J01H1, J01H1, J01A0, J01G2, G04A9, J01H1, J01F0, J01E0, J01C1 och J01X9

Källa: IQVIA Midas (data), Worldometer²⁸ (befolkning) och TLV analys

I Sverige används framför allt Penicillin V, flukloxacillin och lymeicyclin räknat i antal enheter. Dessa används i begränsad utsträckning i övriga Europa. Penicillin V används i ungefär samma utsträckning i Danmark, Norge och Finland som i Sverige, medan exempelvis flukloxacillin är betydligt vanligare i Sverige. Penicillin V och flukloxacillin förskrivs mycket frekvent i primärvården medan lymeicyclin främst ges till ett fåtal patienter som långtidsbehandling mot akne, vilket förklarar ett högt antal enheter per capita.

Skillnaden i regionala behandlingsmönster blir ännu tydligare vid jämförelse mellan användningen av antibiotika i Sverige med den i USA, Kina och Indien (tabell 2). Antibiotika som klassas som smalspektrum utgör närmare fyrtio procent i Sverige (grön färg) vilket är långt mer än i de andra regionerna, där användningen av antibiotika med bredare spektrum är betydligt större. Användningen av antibiotika som klassas som brett (gul färg), eller mycket brett (orange färg), är i storleksordningen 75 till 88 procent av all antibiotikaanvändning i USA, Kina och Indien, medan den endast utgör cirka 26 procent i Sverige. I USA och Kina finns ingen antibiotika som klassas som smalspektrum (grön färg) med på topp-10-listan. Det gör det dock i Indien (metronidazol), men där dominerar å andra sidan antibiotika som klassas som mycket brett (orange färg) med närmare 20 procent av

²⁸ Worldometer, juni 2022, www.worldometers.info/population/countries-in-europe-by-population/

användningen. Färgmarkeringarna i tabell 2 summerar inte till 100 för de tre angivna kategorierna eftersom det dessutom finns antibiotika som refereras till som ”max-brett”.

Tabell 2. Användning av antibiotika för systemiskt bruk (volym, Counting Units). Färgerna i tabellen anger substansen bedöms ha ett smalt, brett eller mycket brett spektrum vid behandling av bakteriella infektioner: grön: smalspektrum, gul: bredspektrum, orange: mycket brett spektrum.

	Sverige	USA	Kina	Indien				
Översikt	Smalspektrum	39%	Smalspektrum	0%	Smalspektrum	0%	Smalspektrum	6%
	Bredspektrum	12%	Bredspektrum	80%	Bredspektrum	65%	Bredspektrum	57%
	Mycket brett spektrum	14%	Mycket brett spektrum	8%	Mycket brett spektrum	12%	Mycket brett spektrum	18%
Varav substans (sorterad)	Fenoximetylpenicillin	13%	Doxycyklin	33%	Amoxicillin	18%	Azitromycin	28%
	Flukloxacillin	9%	Amoxicillin	18%	Klindamycin	17%	Cefixim	13%
	Pivmecillinam	9%	Azitromycin	10%	Levofloxacin	9%	Ciprofloxacin	7%
	Nitrofurantoin	8%	Cefalexin	7%	Azitromycin	7%	Cefpodoxime Proxetil	7%
	Ciprofloxacin	7%	Ciprofloxacin	5%	Roxitromycin	7%	Metronidazol	6%
	Amoxicillin	5%	Minocyklin	3%	Cefixim	5%	Levofloxacin	5%
	Piperacillin*	4%	Klindamycin	3%	Klaritromycin	5%	Amoxicillin	5%
	Doxycyklin	3%	Levofloxacin	3%	Doxycyklin	4%	Ofloxacin	4%

*och betalaktamashämmare

**och trimetoprim

Källa: IQVIA Midas (data), och TLV analys. Klassificeringen är en bedömning som gjorts inom ramen för uppdraget.

4.1.3 Slutsatser för den globala antibiotikamarknaden

Sverige är en liten marknad och påverkas av vad som sker globalt. Det är tydligt att den globala marknaden för antibiotika har minskat under en längre tid samt att det finns olika regionala preferenser kring vilka antibiotika som används. Sverige och Norden är unika i att använda en hög andel smalspektrumantibiotika, vilket innebär att marknadsförutsättningarna är något annorlunda, men också att användningen är låg jämfört med övriga Europa. En mer nischad marknad kan innebära att det finns färre tillverkare av just de antibiotika som används i Sverige men som är mer ovanliga i andra delar av världen. En hög andel av API-produktionen är utomeuropeisk, men bland de marknadsförande bolagen är Europa väl representerat.

4.2 Så har användningen av antibiotika i Sverige förändrats 2010–2021

Användningen av antibiotika har minskat i Sverige sedan toppen för trettio år sedan. En krympande marknad innebär givetvis utmaningar för de företag som verkar inom området och den hårdnande konkurrensen bör rimligtvis leda till ett alltmer begränsat utbud i takt med att företag av lönsamhetsskäl väljer att avstå ett tillhandahållande. Att avstå tillhandahållande kan handla om att sluta sälja och

avregistrera ett sedan länge etablerat läkemedel eller att helt avstå från att lansera ett nytt läkemedel på den svenska marknaden.

Hur användningen av antibiotika ändrats över tid beror bland annat på vilken produktnivå som försäljningsdata analyseras. Det finns fyra produktnivåer i olika detaljgrad, se tabell 3.

Tabell 3. De fyra produktnivåerna

Produktnivå	Exempel
Substans ²⁹	J01CE02 (fenoximetylpenicillin)
Substans och beredningsform	J01CE02, oral-fast (tablett)
Substans, beredningsform och styrka ³⁰	J01CE02, oral-fast, 500 mg
Substans, beredningsform, styrka och förpackning ³¹	J01CE02, oral-fast, 500 mg, 19801003100043

Källa: TLV

En annan viktig analysvariabel är ifall endast godkända läkemedel ska omfattas eller om all försäljning ska inkluderas, det vill säga även sådana antibiotika som säljs på licens eller som extempore. Närmare tjugo procent av det hundratalet antibiotikasubstanser där det förekommit försäljning i Sverige är inte läkemedel med ett av Läkemedelsverket godkänt försäljningstillstånd ("godkänt" eller "registrerat" läkemedel), utan kan rekvireras av vården eller hämtas ut på recept som licensprodukter eller förskrivs som extempore. Det är ett arbetskrävande moment för både vård och apoteksaktörer som kan försena behandlingsstart och det bedöms vara kostsammare än att använda godkända antibiotikaprodukter.

Därför följer att bilden av hur antibiotikaanvändningen har förändrats över tid skiljer sig beroende på om licensprodukter och extempore inkluderas i statistiken eller ej. Som framgår av det här kapitlet har utbudet, eller användningen, så här långt inte påverkats alltför negativt vad gäller den faktiska försäljningen av antibiotika i Sverige. Trots minskad användning, har utbudet av antibiotikaprodukter som säljs ökat mellan 2010 och 2021 och det mönstret gäller nästan oavsett på vilken produktnivå som sammanställningen görs. I tabell 4 visas om antalet produkter som säljs 2021 har ökat (grön pil) eller minskat (röd pil) sedan 2010 för de olika produktnivåerna. Hur mycket antalet produkter har ökat eller minskat visas längre ner i figur 9. Den kliniska värdering av antibiotika som beskrivs i kapitel 7 har utgått från nivån substans-form-styrka.

²⁹ ATC7-klassificering

³⁰ I de delarbeten som utförts av Folkhälsomyndigheten i det här uppdraget och som rör identifiering och klinisk värdering av äldre antibiotika (se 3.3 och kapitel 7), så avses antibiotikaprodukter på den tredje nivån; substans-beredningsform-styrka.

³¹ Med produktnivå förpackning menas här NPL-packid.

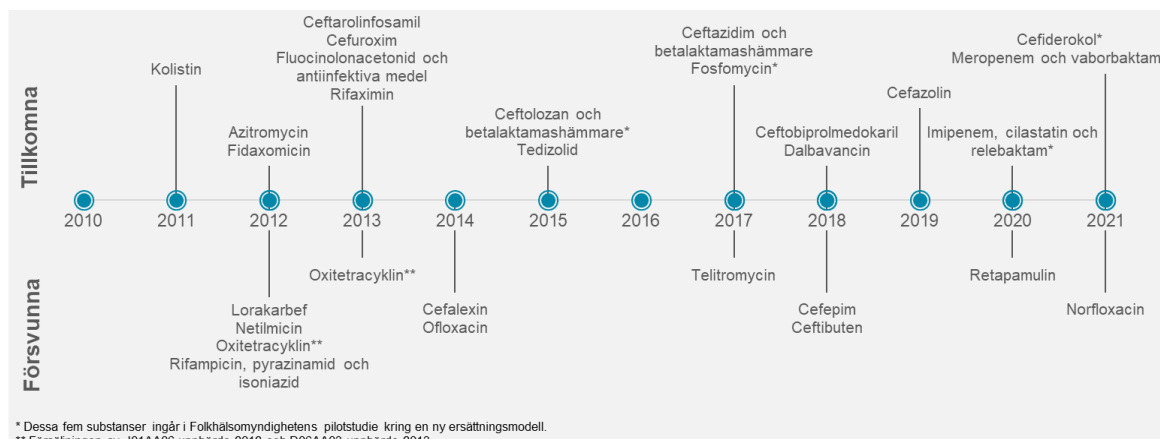
Tabell 4. Utveckling av antal antibiotikaprodukter som såldes 2021 jämfört med 2010 för de olika produktnivåerna.

Produktnivå	Endast godkända	Godkända, extempore och licens
Substans	↗	↗
Substans-beredningsform	↗	↗
Substans-beredningsform-styrka	↘	↗
Substans-beredningsform-styrka-förpackning	↗	↗

Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

Figur 7 visar vilka godkända substanser som tillkommit och försvunnit i Sverige. Under perioden 2010 till 2021 har försäljningen av 12 substanser upphört och 17 har tillkommit, vilket innebär en ökning från 75 till 80 olika godkända antibiotikasubstanser³². Flest antal substanser försvann under 2012 och flest tillkom under 2013.

Figur 7. Godkända antibiotikasubstanser vars försäljning tillkommit eller upphört 2010–2021. Årtalet anger första år med/utan försäljning.



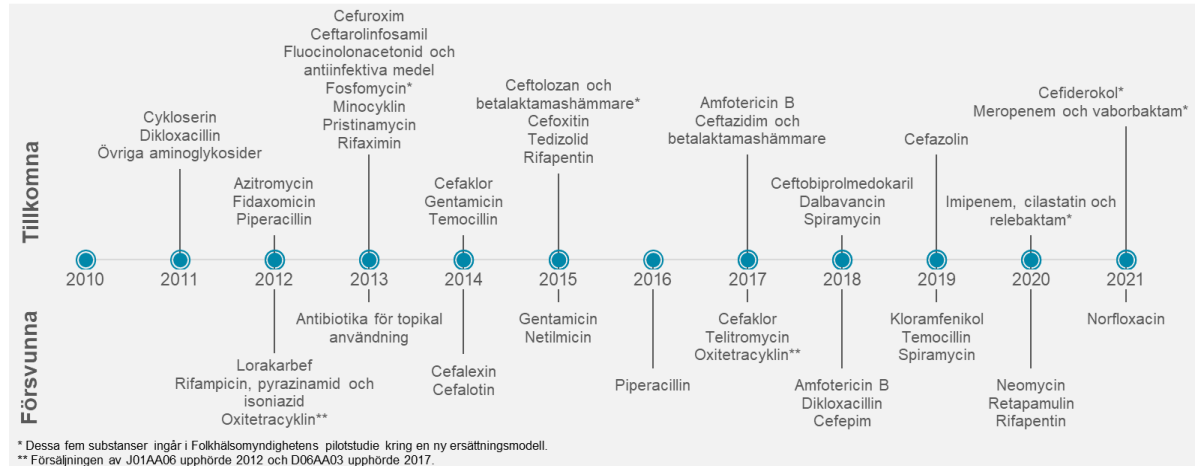
Not. Uppställningen omfattar endast godkända läkemedel.

Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys.

På motsvarande sätt framgår förändringen i antibiotikasubstanser inklusive licenser och extempore av figur 8. Under perioden har försäljningen av 14 substanser upphört och 21 tillkommit, vilket resulterade i att det fanns 99 olika antibiotikasubstanser som hade försäljning 2021 mot 92 substanser under 2010.

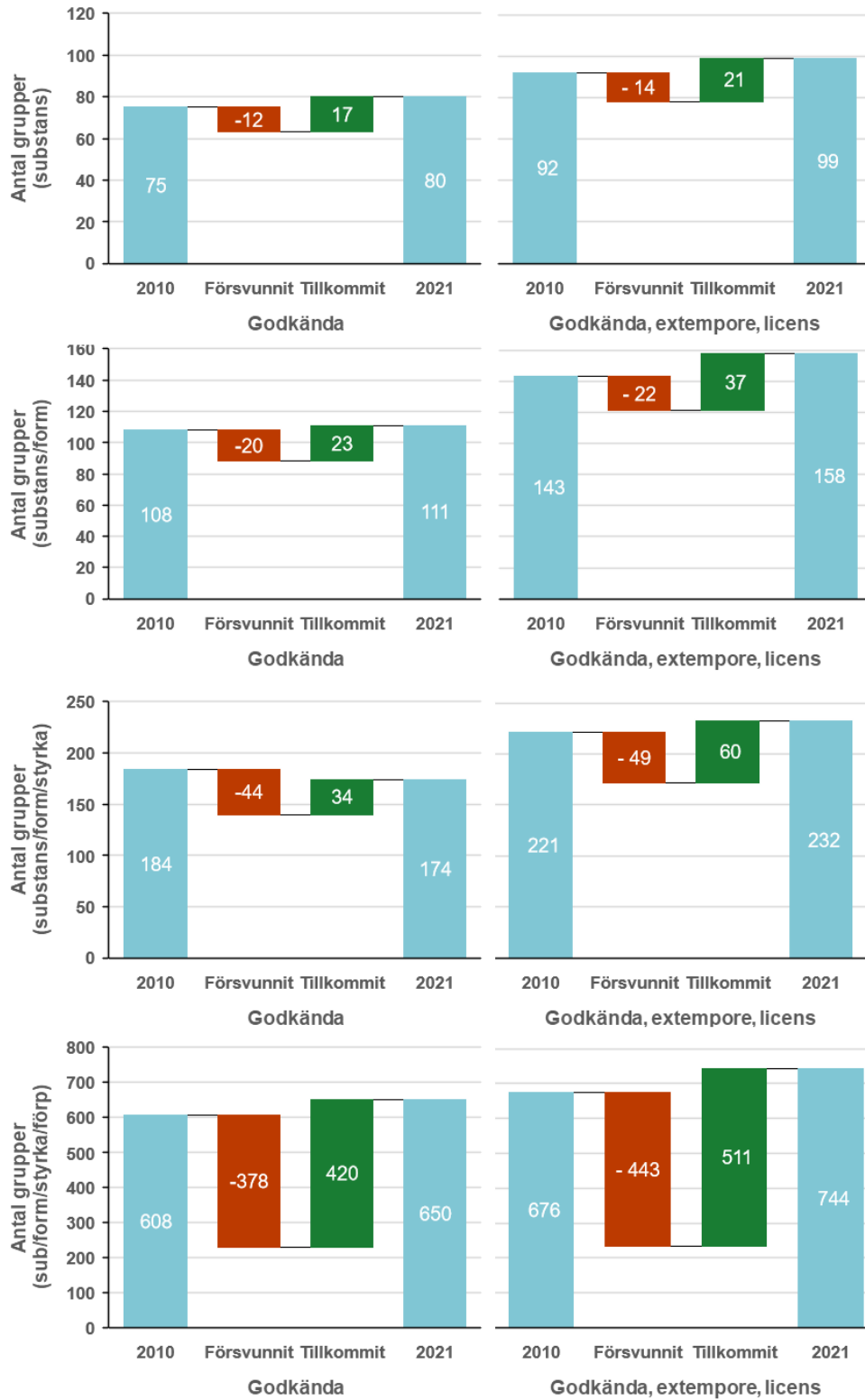
³² Uppdelat enligt antalet ATC7-koder. Uppdelat enligt antalet substansnamn är motsvarande siffror 69 (2021) respektive 65 (2010). En och samma substans kan ha olika användningsområden och därigenom klassas i flera olika ATC7-koder. För fem licens-/extemporeläkemedel saknas fullständig information om ATC7-kod.

Figur 8. Antibiotikasubstanser vars försäljning tillkommit eller upphört 2010–2021 - registrerade läkemedel samt antibiotika som klassas som licens eller extempore. Årtalet anger första år med/utan försäljning.



Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

Figur 9. Antal antibiotikaprodukter med försäljning i Sverige 2010 respektive 2021 på de fyra olika produktnivåerna. Till vänster endast godkända produkter och till höger godkända, licens och extempore sammantaget.



Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys.

Även på de två mest detaljerade nivåerna, styrka och förpackning, visar försäljningsstatistiken i de flesta fall att fler produkter tillkommit än vad som har försvunnit. Statistiken för extempore och licens är inte helt tillförlitlig på nivå beredningsform och styrka då uppgifter om beredningsform och styrka i vissa fall saknas för dessa. På förpackningsnivå sker successiva förändringar kontinuerligt i samband med mindre justeringar, exempelvis av en förpackning, vilket innebär att statistiken inte säger fullt lika mycket om det underliggande utbudet.

I sammanställningarna som följer i 4.2.1 och 4.2.2, redovisas hur den sammantagna användningen av antibiotika, det vill säga inklusive licenser och extempore, förändrats över tid. På båda nivåerna ökar antalet produkter som säljs.

4.2.1 Antibiotikaprodukter som försvunnit och tillkommit på substansnivå

Antalet sålda förpackningar under 2010 av sådana antibiotikaprodukter vars försäljning upphört 2021 uppgick till drygt 52 000 och utgjorde då cirka 0,8 procent av den totala antibiotikaförsäljningen, se tabell 5. Försäljningsvärdet på dessa antibiotika uppgick till cirka 9,2 miljoner kronor, även det motsvarade 0,8 procent av totalen, vilket innebär att genomsnittspriset 2010 för de antibiotikaprodukter vars försäljning upphört 2021 inte nämnvärt skilde sig från övriga antibiotika som fortfarande finns kvar.

Tabell 5. Substanser som har försvunnit sedan 2010

	Förpackningar 2010	AUP 2010	Pris/förpackning
Total försäljning 2010	6 150 411	1 127 666 001	183
Substanser som försvunnit sedan 2010	52 113	9 150 896	176
Andel försvunna substanser av totalen	0,8%	0,8%	

Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

På motsvarande sätt uppgick antalet sålda förpackningar av sådana antibiotikaprodukter som tillkommit sedan 2010 till närmare 33 000, vilket motsvarade 0,7 procent av den totala antibiotikaförsäljningen 2021, se tabell 6. Försäljningsvärdet för dessa antibiotika uppgick till cirka 61 miljoner kronor, eller 7,5 procent av totalen. Genomsnittspriset för de nytillkomna antibiotikaprodukterna är med andra ord långt högre än för redan etablerade antibiotika, vilket i hög utsträckning följer marknadslogiken för de flesta terapiområden där det sker en successiv produktrotation mot nya dyra behandlingsalternativ.

Tabell 6. Substanser som har tillkommit sedan 2010

	Förpackningar 2021	AUP 2021	Pris/förpackning
Total försäljning 2021	4 550 672	814 877 020	179
Substanser som tillkommit sedan 2010	32 949	60 877 293	1 848
Andel tillkomna substanser av totalen	0,7%	7,5%	

Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

Tabell 7 visar de fem substanser med störst försäljning som försvunnit sedan 2010. Andra substanser kan både ha kommit och gått under perioden, men de är inte med i den här uppställningen.

Tabell 7. De fem substanser med högst försäljning 2010 i både antal förpackningar och AUP som har försvunnit sedan 2010.

ATC7	Substans	Förpackningar 2010	AUP 2010	Pris/Förpackning	Andel av försvunna förpackningar	Andel av försvunnen AUP
J01MA06	Norfloxacin	19 475	2 035 224	105	37%	22%
D06AX13	Retapamulin	13 861	2 030 563	146	27%	22%
J01DC08	Lorakarbef	7 832	3 186 710	407	15%	35%
J01AA06	Oxitetrazyklin	5 726	573 053	100	11%	6%
J01DB01	Cefalexin	2 445	466 956	191	5%	5%

Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

Nedan visas de fem substanser som har tillkommit sedan 2010 med flest sålda förpackningar i tabell 8 och med högst försäljningsvärde i AUP i tabell 9. I och med att pris per förpackning (AUP) kan skilja högst väsentligt så blir det bitvis olika substanser som hamnar på de två topplistorna (volym respektive försäljningsvärde).

Tabell 8. De fem substanser med högst försäljning 2021 i antal förpackningar som har tillkommit sedan 2010.

ATC7	Substans	Förpackningar 2021	AUP 2021	Pris/förpackning	Andel av tillkomna förpackningar
S02CA05	Fluocinolon-acetonid*	15 809	2 358 271	149	48%
A07AA11	Rifaximin	7 906	21 944 896	2 776	24%
S01AA26	Azitromycin	3 718	325 825	88	11%
J01XA04	Dalbavancin	1 550	11 560 028	7 458	5%
S01AA27	Cefuroxim	1 116	531 702	476	3%

*och antiinfektiva medel

Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

Tabell 9. De fem substanser med högst försäljning 2021 i AUP som har tillkommit sedan 2010.

ATC7	Substans	Förpackningar 2021	AUP 2021	Pris/förpackning	Andel av tillkommen AUP
A07AA11	Rifaximin	7 906	21 944 896	2 776	36%
J01XA04	Dalbavancin	1 550	11 560 028	7 458	19%
J01DI04	Cefiderokol	657	10 347 750	15 750	17%
J01DD52	Ceftazidim*	580	6 458 300	11 135	11%
A07AA12	Fidaxomicin	301	4 195 453	13 938	7%

*och betalaktamashämmare

Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

4.2.2 Antibiotikaprodukter som försvunnit och tillkommit på nivån substansberedningsform

På nästa nivå, definierat som antal substanser i olika beredningsformer, har på motsvarande sätt antalet antibiotikaprodukter med faktisk försäljning i Sverige ökat från 143 till 158 efter att 22 har försvunnit och 37 tillkommit.

På den här nivån var antalet sålda förpackningar 2010, av antibiotikaprodukter som försvunnit 2021, cirka 53 000 och utgjorde 0,9 procent av den totala antibiotikaförsäljningen, se tabell 10. Försäljningsvärdet för dessa produkter (9,3 miljoner kronor) utgjorde 0,8 procent av totalen, vilket innebär att genomsnittspriset för de antibiotika som försvunnit inte skilde sig nämnvärt från övriga antibiotika.

Tabell 10. Substanser/beredningsformer som har försvunnit sedan 2010

	Förpackningar 2010	AUP 2010	Pris per förpackning
Total försäljning 2010	6 150 411	1 127 666 001	183
Substans-form som försvunnit sedan 2010	53 015	9 330 333	176
Andel försvunnen substans-form av totalen	0,9%	0,8%	

Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

Antalet sålda förpackningar på den här nivån av sådana antibiotikaprodukter som har tillkommit sedan 2010 uppgick till 37 000, vilket motsvarade 0,8 procent av den totala antibiotikaförsäljningen 2021, se tabell 11. Försäljningsvärdet för dessa antibiotika uppgick till cirka 78 miljoner kronor, eller 9,5 procent av totalen. Precis som på substansnivån var följaktligen genomsnittspriset för de nytillkomna antibiotikaprodukterna långt högre än för redan etablerade antibiotika.

Tabell 11. Substanser/beredningsformer som har tillkommit sedan 2010

	Förpackningar 2021	AUP 2021	Pris per förpackning
Total försäljning 2021	4 550 672	814 877 020	179
Substans-form som tillkommit sedan 2010	37 105	77 740 108	2 095
Andel tillkommen substans-form av totalen	0,8%	9,5%	

Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

Tabell 12 visar de fem substanser i olika beredningsformer med störst försäljning 2010 och vars försäljning därefter upphört. Siffrorna kan skilja sig från tabell 7 ovan i och med att substanserna kan ha funnits i olika beredningsformer. Produkterna utgör sammantaget 91 procent av de antibiotikaförpackningar som försvunnit från marknaden 2021. Av de fem är fyra JO1-klassade antibiotika för systemiskt bruk (norfloxacin, lorakarbef, oxitetrazyklin och cefalexin) och en (retapamulin) för topikal behandling. Retapamulin tillverkas inte alls längre.

Tabell 12. De fem substanser/beredningsformer med högst försäljning 2010 i både antal förpackningar och AUP som har försvunnit sedan 2010.

ATC7	Substans	Beredningsform	Förpackningar 2010	AUP 2010	Pris/förpackning	Andel av försvunna förpackningar	Andel av försvunnen AUP
J01MA06	Norfloxacin	Oral-fast	19 475	2 035 224	105	37%	22%
D06AX13	Retapamulin	Kutan och transdermal	13 861	2 030 563	146	26%	22%
J01DC08	Lorakarbef	Oral-fast	7 156	3 041 825	425	13%	33%
J01AA06	Oxitetrazyklin	Oral-fast	5 726	573 053	100	11%	6%
J01DB01	Cefalexin	Oral-fast	2 230	442 491	198	4%	5%

Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

Nedan visas de fem substanser i olika beredningsformer med störst försäljning i antal förpackningar i tabell 13 och i AUP i tabell 14 som tillkommit sedan 2010. I och med att pris per förpackning (AUP) varierar högst väsentligt så blir det bitvis olika substanser som hamnar på de två topplistorna, men sammantaget utgör de cirka 80 procent på respektive lista av antibiotika som tillkommit. Volymmässigt är det framför allt nya ögon- och örondroppar innehållande antibiotika bland de nytillkomna, men även rifaximin för behandling i samband med leversvikt och kolistin (inhalation) för behandling av kroniska lunginfektioner. Rifaximin är också det värdemässigt största nytillskottet följt av ett antal slutenvårdsprodukter som exempelvis dalbavancin, cefiderokol och ceftazidim med betalaktamashämmare.

Tabell 13. De fem substanser/beredningsformer med högst försäljning 2021 i antal förpackningar som har tillkommit sedan 2010.

ATC7	Substans	Beredningsform	Förpackningar 2021	AUP 2021	Pris/förpackning	Andel av tillkomna förpackningar
S02CA05	Fluocinolon-acetonid*	Ögon	10 253	1 462 843	143	28%
A07AA11	Rifaximin	Oral-fast	7 906	21 944 896	2 776	21%
S02CA05	Fluocinolon-acetonid*	Öron	5 556	895 428	161	15%
S01AA26	Azitromycin	Ögon	3 718	325 825	88	10%
J01XB01	Kolistin	Inhalation	1 735	10 932 407	6 301	5%

*och antiinfektiva medel

Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

Tabell 14. De fem substanser/beredningsformer med högst försäljning 2021 i AUP som har tillkommit sedan 2010.

ATC7	Substans	Beredningsform	Förpackningar 2021	AUP 2021	Pris/förpackning	Andel av tillkommen AUP
A07AA11	Rifaximin	Oral-fast	7 906	21 944 896	2 776	28%
J01XA04	Dalbavancin	Parenteral	1 538	11 363 444	7 388	15%
J01XB01	Kolistin	Inhalation	1 735	10 932 407	6 301	14%
J01DI04	Cefiderokol	Parenteral	657	10 347 750	15 750	13%
J01DD52	Ceftazidim*	Parenteral	580	6 458 300	11 135	8%

*och betalaktamashämmare

Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

4.2.3 Orsaker till att antibiotika försvunnit från den svenska marknaden

Att antibiotika upphör att tillhandahållas på svenska marknaden kan ha flera olika orsaker. I vissa fall handlar det om att användningen i Sverige reducerats i sådan omfattning att det inte längre är lönsamt att tillhandahålla produkten nationellt och i vissa fall kan det handla om helt andra företagsöverväganden av mer internationell karaktär. Figur 10 listar några av de antibiotika som försvunnit i Sverige sedan 2011. Tabellen innehåller IQVIA:s bedömning om varför substansen kan ha avregistrerats i Sverige samt även uppgifter om i hur många andra europeiska länder som substanserna fortfarande finns tillgängliga i.

Figur 10. Antibiotikasubstanser som försvunnit från svenska marknaden sedan 2011 samt tillgänglighet i andra länder och IQVIA:s bedömning över möjliga anledningar till att produkten drogs från svenska marknaden

Substanser som försvunnit	Lokalt företag som tillhandahöll	Indikation	Antal europeiska länder där substansen är tillgänglig 2021	Möjliga orsaker till att lämna den svenska marknaden
Cefalexin	Meda	Lunginflammation och andra infektioner i nedre luftvägarna, hudinfektioner och urinvägsinfektioner	17	Minskad volym och användning i Sverige
Ofloxacin	Sanofi-Aventis	Lunginflammation, cellulit, urinvägsinfektioner, prostatit, pest och vissa typer av diarréer	21	Produkten togs från flera marknader i Europa av företaget
Oxitetrazyklin	Actavis Group	Infektioner i nedre luftvägarna så som lunginflammation, vissa infektioner i munnen, luftvägsinfektioner och sexuellt överförbara sjukdomar	4	Låg användning på andra marknader i Europa bortsett från Storbritannien
Netilmicin	MSD	Bakteriella infektioner i huden, luftvägsinfektion, sepsis, intraabdominala infektioner	3	Företaget slutade tillhandahålla produkten på alla marknader
Telitromycin	Sanofi	Samhällsförvärd pneumoni, akut exacerbaton av kronisk bronkit, akut bakteriell tonsillit, akut sinuit, tonsillit/faryngit, orsakad av grupp A betastreptokocker, när betalaktamantibiotika inte är lämpliga	1	Företaget slutade tillverka substansen

Not: I alla angivna fall i tabellen fanns det enbart ett läkemedelsföretag i Sverige som tillhandahöll produkten som antingen valde att lämna svenska marknaden eller hela europeiska marknaden på grund av låga volymer.

Källa: IQVIA (period 2011-2021)

Att ett antibiotikum försvinner från marknaden får konsekvenser för patienter och för folkhälsan och konsekvenserna kan vara mer eller mindre allvarliga. Det kan därför vara viktigt att följa upp hur användningen av en viss substans förändras i efterförloppet av en avregistrering. I vissa fall upphör användningen helt och hållet, även om produkten skulle kunna finnas tillgänglig i andra länder, men ibland följer ett förhållandevis snabbt upptag via licensförskrivning. Det första förloppet kan handla om att vården anser att det finns fullgoda alternativ medan det senare är ett tecken på att vården värdesätter substansen högt och den finns fortfarande att tillgå i andra länder. Några av de högst värderade substanser som inte längre finns tillgängliga i Sverige innefattar ceftibuten för behandling av urinvägsinfektioner hos barn och vuxna (ceftibuten tillverkas inte längre i Europa) och etambutol för behandling av tuberkulos. Det här beskrivs närmare i den kliniska värderingen av antibiotikaprodukter i kapitel 7. Där redogörs också för sådana antibiotika som finns i andra länder men som inte lanserats på den svenska marknaden.

4.2.4 Slutsatser för i Sverige tillgängliga antibiotika 2010–2021

Användningen av antibiotika i Sverige under perioden 2010–2021 kan ses på olika sätt beroende på vilken produktnivå som analysen utgår från, men på nästan alla olika produktnivåer har antalet antibiotika som används ökat. Det gäller även oavsett om extempore och licenser inkluderas eller om det enbart handlar om godkända läkemedel. Utifrån den försäljningsdata som analyserats finns alltså tecken på att trots tuffa marknadsförutsättningar så har utbudet och användningen av olika antibiotika i Sverige förbättrats under perioden.

Det är även möjligt att utifrån försäljningsdata se vilka specifika substanser och substanser i specifika beredningsformer som tillkommit och försvunnit under perioden. De produkter som tillkommit är främst för slutenvårdbehandling av patienter med svåra infektioner. Endast en av dessa, cefiderokol, har aktivitet mot samtliga WHO:s utpekade kritiska patogener.³³ De genomsnittliga priserna för antibiotika som slutat sälja i Sverige under perioden är inte väsentligt lägre än de antibiotika som finns kvar.

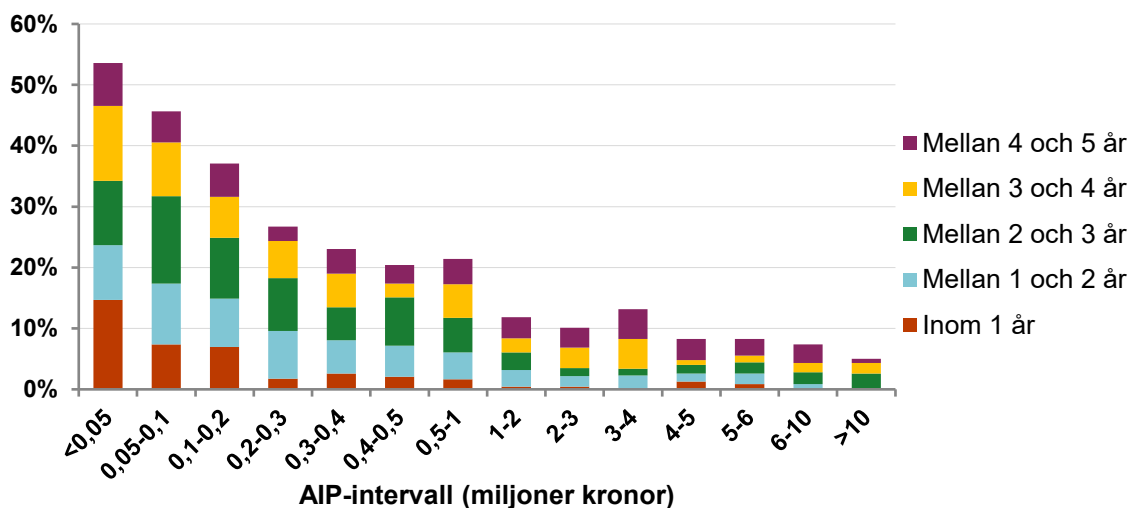
4.3 Sambandet mellan försäljningsvärde och risk för att produkten lämnar marknaden

TLV har tidigare analyserat sambandet mellan försäljningsvärdet (AIP) och risken för att ett läkemedelsföretag avregistrerar eller i praktiken inte tillhandahåller läkemedlet på den svenska marknaden.³⁴ Analysen, som baseras på försäljningsuppgifter för samtliga läkemedel mellan 2011 och 2016, visar att det fanns ett tydligt samband mellan försäljningsvärde och risken att produkten försvann om företagets intäkt var under 1 miljon kronor (AIP) per år, se figur 11. Analysen visar även att risken att ett läkemedel försvinner från marknaden ökar ju lägre företagets intäkt är. Sambandet är betydligt svagare för läkemedel med försäljning över 1 miljon kronor år. En slutsats är att låg försäljning är en indikator på risk för att en produkt försvinner från marknaden. Analysen gjordes också separat för antibiotika men på grund av att antalet produkter var för litet blev resultatet osäkert.

³³ WHO (2021), Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis, www.who.int/publications/i/item/9789240047655

³⁴ TLV (2017), Tillgänglighet till antibiotika. Delrapport 2: Ekonomiska ersättningsmodeller för nya antibiotika samt äldre förskrivningsantibiotika. www.tlv.se/download/18.36e5d52515ff45d25e39ec8a/1512121229637/delrapport_2_tillganglighet_antibiotika.pdf.

Figur 11. Sambandet mellan försäljningsvärde, AIP, och andel produkter som försvinner från den svenska marknaden. Produkt är definierat som substans, form och styrka.



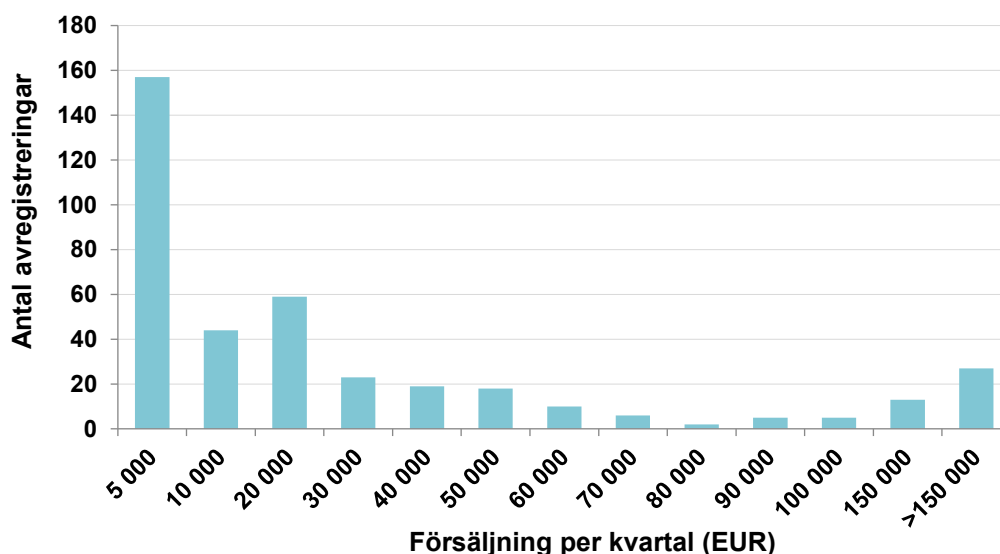
Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

I en rapport från 2021³⁵, beställd av EU-kommissionen, redovisas liknande fynd när försäljning jämfördes med avregistrering av läkemedel i ett femtontal EU-länder. Det lägsta intervallet i undersökningen var produkter som sålde för mindre än 5 000 euro per kvartal (cirka 200 000 kronor per år) och i den gruppen återfanns en klar majoritet av läkemedel som sedan avregistrerades³⁶. Av grafen framgår att risken för avregistrering minskar markant på en nivå mellan 20 000 - 30 000 euro per kvartal, vilket motsvarar den nivåskillnad vid en miljon kronor i årsförsäljning som anges i figur 12. Kommersiella överväganden ("commercial reason") angavs som den vanligaste huvudorsaken till avregistrering, betydligt vanligare än säkerhet eller effektivitet ("safety or efficacy").

³⁵ European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, Jongh, T., Becker, D., Boulestreau, M., et al. (2021) Future-proofing pharmaceutical legislation: study on medicine shortages : final report (revised), Publications Office of the European Union, <https://data.europa.eu/doi/10.2875/211485>

³⁶ Det är oklart på vilken produktnivå som undersökningen gjorts, men förhållandet mellan försäljningsnivå och risk för försvinnande är rimligtvis rätt universellt i normalfallet.

Figur 12. Antal avregistreringar i förhållande till försäljning (euro per kvartal) före avregistrering i 15 europeiska länder



Källa: EU-kommissionen (2021), Future-proofing pharmaceutical legislation: study on medicine shortages

Huruvida det finns ett tillräckligt stort ekonomiskt incitament till att upprätthålla marknadsnärvaro beror på förhållandet mellan vinster och marginalkostnader för att stanna på en viss marknad. Dessa kostnader inkluderar de utgifter som krävs för att marknadsföra och distribuera en produkt, avgifter för att behålla ett marknadsföringstillstånd i ett visst land och andra driftskostnader. Vad som anses vara en tillräckligt hög lönsamhet kan också bero på typen av ägare - ifall företaget fokuserar på innovation eller är ett generikablag.

4.3.1 Godkända antibiotika som funnits på marknaden under perioden 2010–2021

I 4.2 analyseras de antibiotikaprodukter som försvunnit eller tillkommit på den svenska marknaden sedan 2010. En annan viktig aspekt är att följa den antibiotika som funnits kvar på marknaden under hela perioden. Nedan följer sammanställningar på hur stor försäljningen av antibiotikaprodukter är på substansnivån och substans-beredningsformsnivån. Sammanställningarna avser endast godkända antibiotikaprodukter. Försäljningsnivåerna baseras på AUP men har räknats om till AIP³⁷. De olika AIP-intervallen som visas är 0 - 1, 1 - 2, 2 - 4, 4 - 10 och över 10 miljoner kronor per år. I avsnitt 4.3.2 har sedan de godkända antibiotikasubstanser som tillkommit sedan 2010 adderats för att ge en totalbild över den aktuella risksituationen med avseende på låg försäljning och risken för att produkter försvinner från marknaden.

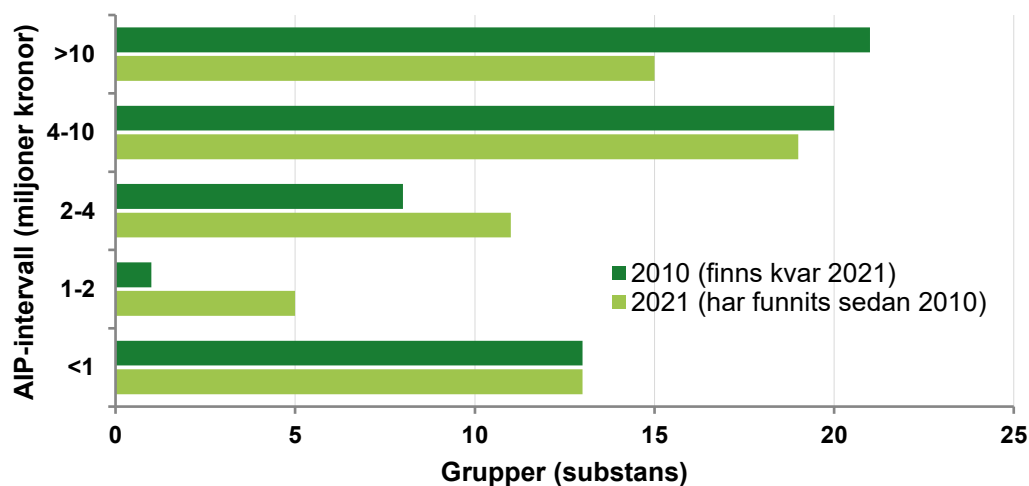
³⁷ För köp inom förmån har AIP räknats fram utifrån AUP med hjälp av formeln som gäller för handelsmarginal för läkemedel inom förmån. Formeln har även använts för de 7 % av förpackningarna som säljs utanför förmån, trots att den inte gäller för dessa köp, eftersom information om AIP inte finns för de här förpackningarna och eftersom handelsmarginalformeln antas ge en rimlig uppskattning.

Totalt 63 godkända antibiotikasubstanser (ATC7) har sålts i Sverige både 2010 och 2021. Varje ATC7-kod räknas här som en egen substans även om vissa substansnamn ibland kan gälla för flera olika ATC7-koder. Substanserna sålde tillsammans för över 800 miljoner kronor 2010 räknat i AIP. Försäljningsvärdet har sedan dess minskat med cirka 40 procent till 2021. Den negativa försäljningsutvecklingen innebär att allt fler substanser hamnar i lägre AIP-intervall, men också att det genomsnittliga försäljningsvärdet inom intervallen förändras.

Av de substanser som hade försäljning under hela perioden ökar antalet i de lägre AIP-intervallen vid en jämförelse mellan 2010 och 2021, vilket illustreras som skillnaden mellan mörk- och ljusgrön stapel i figur 13 nedan. I de högre AIP-intervallen minskar antalet substanser liksom det genomsnittliga försäljningsvärdet. Inom AIP-intervallet över tio miljoner kronor minskar det genomsnittliga försäljningsvärdet per substans från 32 till 22 miljoner kronor från 2010 till 2021.

2021 är det i de tre lägsta AIP-intervallen tretton substanser som säljer för mindre än en miljon kronor (oförändrat), fem substanser som säljer i intervallet 1 - 2 miljoner kronor (en ökning från en), samt elva substanser i intervallet 2 - 4 miljoner kronor (en ökning från åtta).

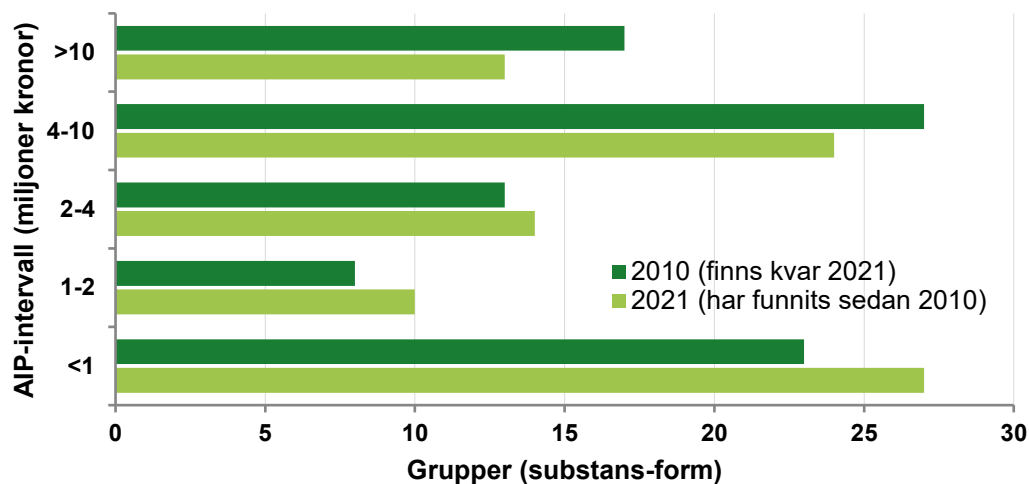
Figur 13. Försäljning av godkända antibiotikasubstanser (ATC7-koder) 2010 och 2021 som sålts hela perioden



Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

På nästa nivå, substans och beredningsform, är det 88 kombinationer som har haft försäljning i Sverige under hela perioden 2010 till 2021. I likhet med utvecklingen på substansnivå hamnar allt fler av dessa i lägre AIP-intervall, se figur 14. Andelen produkter med försäljning i de tre lägre försäljningsintervallen, det vill säga försäljning under fyra miljoner kronor per år, har ökat från 50 procent år 2010 (44 av 88 produkter) till 58 procent 2021 (51 av 88). I de högre intervallen minskar antalet substanser liksom det genomsnittliga försäljningsvärdet.

Figur 14. Försäljning av godkända antibiotikaläkemedel på nivån substans-beredningsform 2010 och 2021 som sålts hela perioden

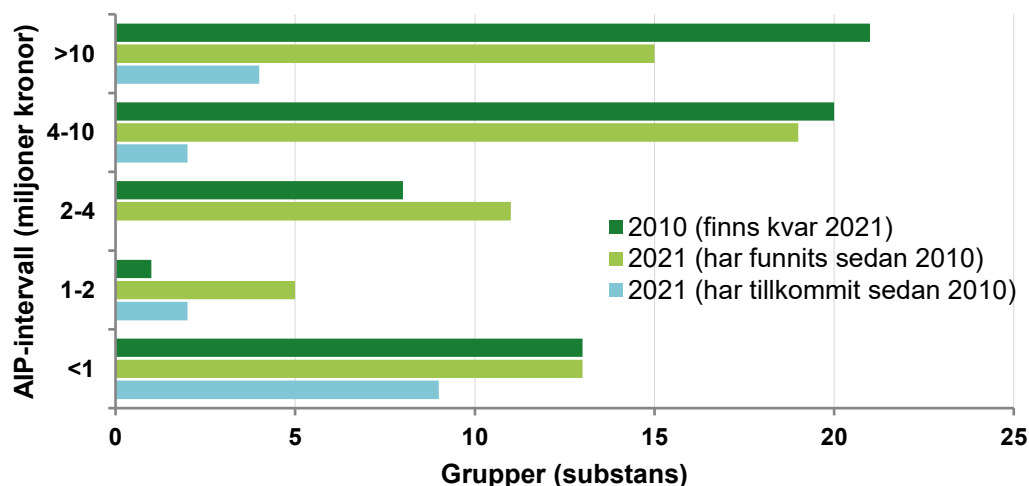


Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

4.3.2 Hur är det aktuella försäljningsläget för godkända antibiotikasubstanser och vad indikerar det för risknivå framåt?

I figur 15 och 16 nedan har de godkända antibiotikaprodukter som tillkommit sedan 2010 adderats för att ge en aktuell bild över hur risksituationen ter sig framåt i tiden.³⁸ Utgångspunkten är sambandet mellan låg försäljning och risken för att produkter försvinner från marknaden. I figur 15 visas åter igen på substansnivå och de produkter som har tillkommit visas i blå stapel. Majoriteten av de nytillkomna substanserna, nio av sjutton, hamnar i det lägsta AIP-intervallet.

Figur 15. Försäljning av godkända antibiotikasubstanser (ATC7-koder) som fanns både 2010 och 2021 samt de som har tillkommit sedan 2010.

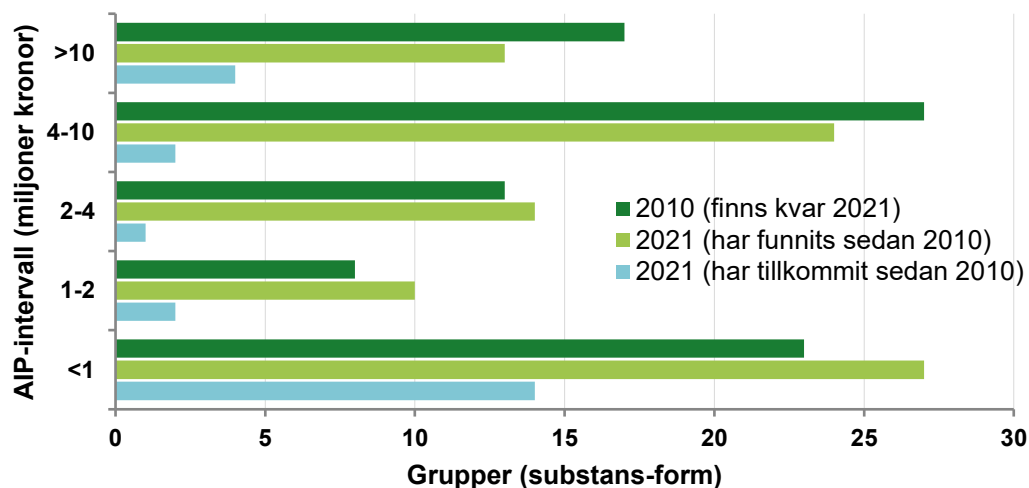


Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

³⁸ För två substanser, cefiderokol och meropenem/vaborbaktam, har försäljningen startat 2021. Båda substanserna har endast parenteral beredningsform. AIP för dessa hade kunnat underskattas om de hade tillkommit sent under året men då båda två hade försäljning redan från januari 2021 har ingen uppräkningsmetod gjorts för att uppskatta en helårseffekt gjorts.

I figur 16 visas nivån substans-beredningsform med de nytillkomna antibiotikaprodukterna i blå stapel. Här befinner sig fjorton av tjugotre nytillkomna produkter i det lägsta AIP-intervallet.

Figur 16. Försäljning av godkända antibiotikaläkemedel på nivån substans-beredningsform 2010 och 2021 som fanns både 2010 och 2021 samt de som har tillkommit sedan 2010.



Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

Det är totalt 67 produkter på nivån substans-form som har en årsförsäljning under 4 miljoner kronor exkluderat Zerbaxa, vilken är en av de fem nya antibiotika som ingår i Folkhälsomyndighetens pilotprojekt och som restnoterades perioden december 2020 till mars 2022 på grund av produktionsproblem.³⁹ Majoriteten av dessa, 39 produkter (58 procent), ingår i förmånerna och säljs huvudsakligen som receptförskrivna antibiotika. En dryg tredjedel, 25 produkter (37 procent), är sjukhusantibiotika.⁴⁰

Under 2021 låg den sammantagna försäljningen för dessa 67 produkter på 77 miljoner kronor med en jämn värdemässig fördelning mellan receptförskrivna respektive sjukhusantibiotika på (54 respektive 46 procent). Det är dock en betydande prisvariation och i volym är fördelningen 83 procent receptförskrivna antibiotika och 17 procent sjukhusantibiotika (genomsnittligt pris per förpackning för samtliga 67 produkter är 155 kronor). 40 av de 67 produkterna sålde för mindre än en miljon kronor 2021 och bland dessa är den volymmässiga fördelningen 90 procent receptförskrivna och 10 procent sjukhusantibiotika.

Av de 39 receptförskrivna antibiotikaprodukterna ingår nio i periodens vara-systemet. Dessa nio svarar för nästan hälften (47 procent) av det totala antalet förpackningar som under 2021 såldes av alla de 67 antibiotikaprodukterna (cirka en halv miljon förpackningar). De höga volymerna gör att fem av de nio produkterna

³⁹ I Folkhälsomyndighetens kliniska värderingsarbete (se kapitel 7), motsvaras dessa 67 antibiotikaprodukter på nivå 2 (substans-beredningsform) av 77 olika produkter eftersom på nivå 3 delas produkterna även upp efter olika styrka.

⁴⁰ En produkt avregistrerades i december 2021 och två produkter (örondroppar) ingår inte i förmånerna. Inklusiva dessa tre produkter är det 67 totalt.

har en årsomsättning i mittenintervallet 2 - 4 miljoner kronor. Tre produkter inom periodens vara-systemet säljer för mindre än en miljon kronor.

Bland de tjugofem antibiotikaprodukterna avsedda för sjukhusvård är fjorton utbytbara och elva icke utbytbara. Av de icke utbytbara är 2 klassificerade som kategori A (se kapitel 7) och ingen som B, medan fem av de fjorton utbytbara produkterna är klassificerade som A och två är B. Nio av tjugofem sjukhusantibiotika är klassificerade som kategori A eller B, medan motsvarande siffror bland receptförskrivna är tjugooåttio av trettionio och sjutton av dessa (44 procent) finns bland de produkter som säljer för mindre än en miljon kronor.

4.3.3 Slutsatser kring sambandet mellan försäljningsvärde och risk för att produkten lämnar marknaden

Risken för att läkemedelsprodukter försvinner från marknaden ökar ju lägre årsförsäljningen är och att det finns ett nivåskifte i risk vid nivån en miljon kronor (AIP). En analysansats har varit att följa försäljningsutvecklingen för de antibiotikaprodukter som funnits kvar på den svenska marknaden under senaste decenniet. En slutsats är att det finns en trend mot att substanser och kombinationer av substans-form ingår i lägre försäljningsintervall 2021 jämfört med 2010. Huvuddelen av de antibiotika som tillkommit sedan 2010 hamnar också i de lägsta försäljningsintervallen där sannolikheten för avregistreringar är högst.

Av de 67 substanserna på nivån substans-beredningsform som sålde för mindre än 4 miljoner kronor utgör receptförskrivna antibiotika 39 stycken och bland de som har lägst försäljning (under en miljon kronor) är den volymmässiga fördelningen 90 procent receptförskrivna och 10 procent sjukhusantibiotika.

Receptförskrivna antibiotikaprodukter som ingår i periodens vara-systemet svarar för en betydande andel av antibiotikaförsäljningen och endast tre produkter inom periodens vara säljer för mindre än en miljon kronor. Bland de tjugofem antibiotikaprodukterna avsedda för sjukhusvård är elva icke utbytbara och bland dessa är två klassificerade som kategori A, vilket bedöms medföra påtagliga kliniska konsekvenser om produkten inte skulle vara tillgänglig. Det här beskrivs närmare i kapitel 7, där den kliniska värderingen som genomförts som en del av uppdraget baseras på produktnivå 3, det vill säga substans-beredningsform-styrka. Det skiljer sig från de sammanställningar som redovisas här i 4.3.1 och 4.3.2 och som beskriver försäljningen av antibiotikaprodukter på substansnivån (nivå 1) och substans-beredningsformsnivån (nivå 2).

4.4 Restanmälningar och bristsituationer

Bristsituationer för antibiotika vid behandling av multiresistenta bakteriella infektioner är oroväckande dels för att det innebär att smittspridningen kan fortsätta, dels för att det finns få eller inga behandlingsalternativ. Orsakerna bakom restanmälningar är många och komplexa men kan bland annat bero på att läkemedelsföretag slutar att marknadsföra ett läkemedel eller avregistrerar det. Förebyggande åtgärder för att minska antalet antibiotikabrister behövs för att Sverige ska ha fortsatt låg antibiotikaresistens och god tillgång till äldre antibiotika.

4.4.1 Restsituationer

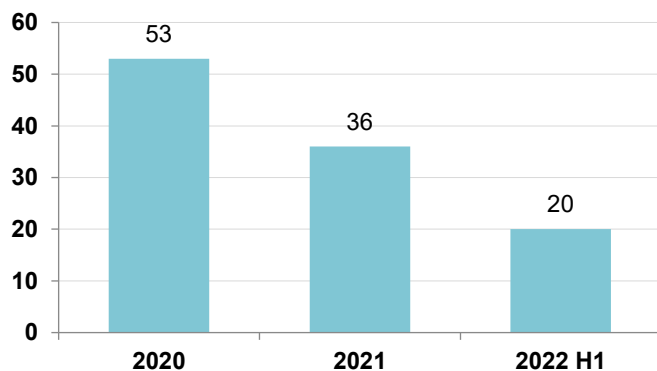
Om ett läkemedelsföretag under en period inte kan leverera ett läkemedel så att tillgång möter efterfrågan under minst tre veckor är företaget enligt lag skyldigt att göra en anmälan om restsituationen till Läkemedelsverket. Restsituationer ska också anmälas om de är kortare än tre veckor och kan medföra patientsäkerhetsrisker. Anmälan ska göras i god tid, senast två månader innan restsituationen förväntas uppstå, eller så snart som möjligt när en restsituation kan förutspås. Dock sker de flesta restanmälningar med betydligt kortare varsel.

Den lagstiftning som styr Läkemedelsverkets arbete med restanmälningar är Läkemedelslagen (2015:315), Läkemedelsförordningen (2015:458) samt Förordningen (2020:57) med instruktion för Läkemedelsverket. Läkemedelsverket gör bedömningen om läkemedels utbytbarhet och publicerar resultatet på myndighetens webbplats och informationen finns även tillgänglig på Fass.

Läkemedelsverket sammanställer och publicerar uppgifter från läkemedelsföretagen tillsammans med information om eventuella alternativ i en lista över restanmälda läkemedel. Sammanställningen uppdateras varje dygn och publiceras både som en Excel-fil på Läkemedelsverkets webbplats och i XML-format, där bland annat Fass vidareanvänder publicerade data. Som beskrivs nedan är statistiken inte alltid komplett, bland annat på grund av att alla leverantörer inte är skyldiga att anmäla.

Antalet restanmälda läkemedel varierar år till år. Från januari 2020 till och med december 2021 var det en minskande trend i antalet restanmälda läkemedel.

Figur 17. Antal restanmälda förpackningar per år inom ATC-kod J01



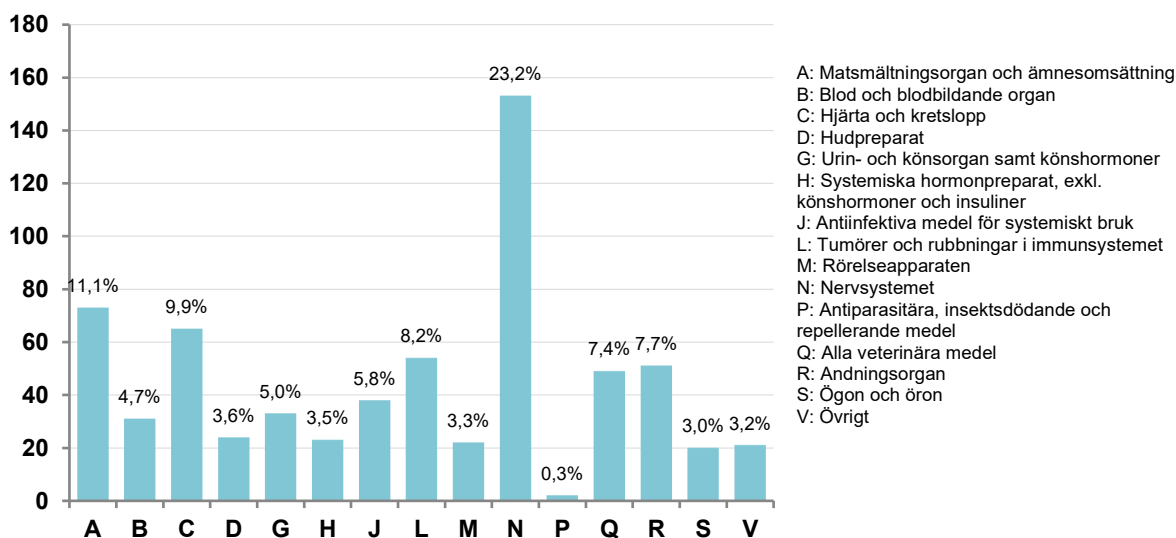
Källa: Läkemedelsverket

Figur 17 visar att antalet restanmälningar för ATC-kod J01 minskade med 32 procent mellan 2020 och 2021.

Den 1 juli 2022 noterades att 415, av totalt 15 870 läkemedelsförpackningar (2,6 procent), hade restanmälts under första halvåret. Av dessa 415 restanmälda förpackningarna utgjorde ATC-kod J (antiinfektiva medel för systemiskt bruk)

5,8 procent, eller 38 stycken (se figur 18). Av dessa tillhörde 20 stycken ATC-kod Jo1 (antibakteriella medel för systemiskt bruk).

Figur 18. Antal restanmälda förpackningar fördelade på ATC-kod under första halvåret 2022



Källa: Läkemedelsverket

Nordiska rådets arbetsgrupp för utbyte av information och erfarenheter inom läkemedelsområdet (WGEMA) initierade 2021 en kartläggning av antalet restanmälda antibiotika inom Norden. Kartläggningen utgick från de antibiotika som är viktiga i Norge. Tabell 15 visar antalet restanmälda antimikrobiella medel för systemiskt bruk (ATC Jo1) i de olika nordiska länderna och hur antalet skiljer sig mellan länderna. Högst antal restanmälningar inom gruppen har Norge med totalt 66 restanmälningar under 2020. Orsaken kan vara att definitionen av restanmälda läkemedel skiljer sig samt att det är olika företag som tillhandahåller antibiotikaprodukterna i de olika nordiska länderna.

Tabell 15. Restanmälda antimikrobiella medel för systemiskt bruk i de nordiska länderna 2020

Group	API	Norway	Denmark	Sweden	Finland	Iceland
Tetracyclines	Doxycyclin	1	3	0	1	0
Penicillin	Ampicillin	Unregistered	0	0	0	1
Penicillin	Amoxicillin	12	1	3	0	0
Penicillin	Pivmecillinam	1	1	3	0	0
Penicillin	Benzylpenicillin	3	0	2	0	1
Penicillin	Phenoxyethylpenicillin	10	3	2	0	1
Penicillin	Dicloxacillin	3	0	0	0	0
Penicillin	Cloxacillin	4	0	2	0	2
Penicillin	Amoxicillin + clavulanate	1	0	0	13	1
Penicillin	Piperacillin + tazobactam	2	1	7	14	2
Cephalosporines	Cefazolin	0	0	0	0	0
Cephalosporines	Cefotaxime	3	0	10	0	0
Carbapenems	Meropenem	2	0	1	0	0
Sulfonamide and trimethoprim	Trimethoprim	0	0	1	0	0
Sulfonamide and trimethoprim	Sulfametoxazole + trimethoprim	1	0	1	12	0
Macrolides	Erythromycin	15	1	1	1	0
Macrolides	Clarithromycin	3	0	1	0	0
Macrolides	Azitromycin	0	0	6	9	1
Lincosamides	Clindamycin	5	0	0	0	1
Aminoglycosides	Gentamicin	0	0	0	0	1

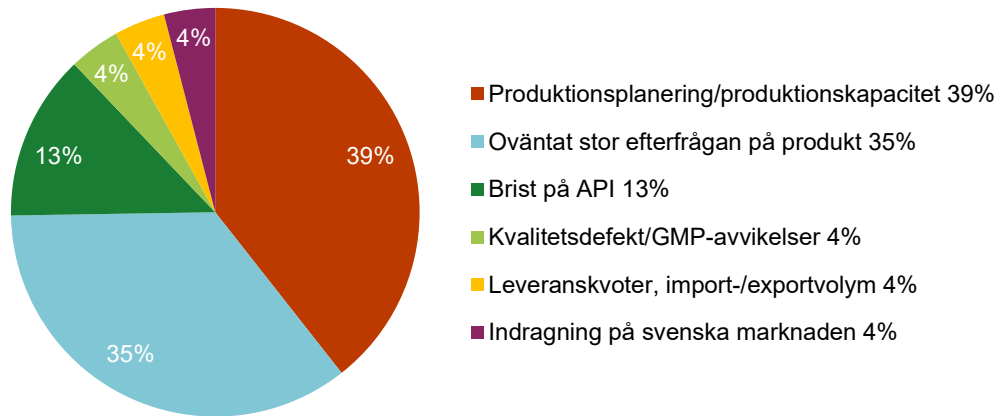
Källa: WGEMA workstream

Av de 20 antibiotika som listas i ovanstående tabell var piperacillin + tazobactam restanmält flest gånger (totalt 30 restanmätningar) inom Norden år 2020. Piperacillin + tazobactam används bland annat vid svår pneumoni och komplicerade urinvägsinfektioner. I Sverige är cefotaxime restanmält flest gånger under 2020.

Restsituationer för antibiotika pågår från några veckor upp till flera år. Orsakerna bakom restanmätningarna är komplexa. Globala, regionala och nationella faktorer påverkar läkemedelsförsörjningen. Coronapandemin och Rysslands krig mot Ukraina bidrar till ökade fraktkostnader och osäker energitillgång vilket påverkar läkemedelstillverkningen.

Figur 19 beskriver de vanligaste orsakerna till restanmätningar i Sverige inom gruppen ATC-kod J01 vilket är i linje med orsaker i övriga läkemedelsgrupper. Problem med produktionsplaneringen uppgår till 39 procent tätt följt av oväntat stor efterfrågan på produkt 35 procent. Tillsammans utgör de 74 procent av restanmätningarna för gruppen i Sverige.

Figur 19. Inrapporterade orsaker till restanmälan ATC-kod J01 2021

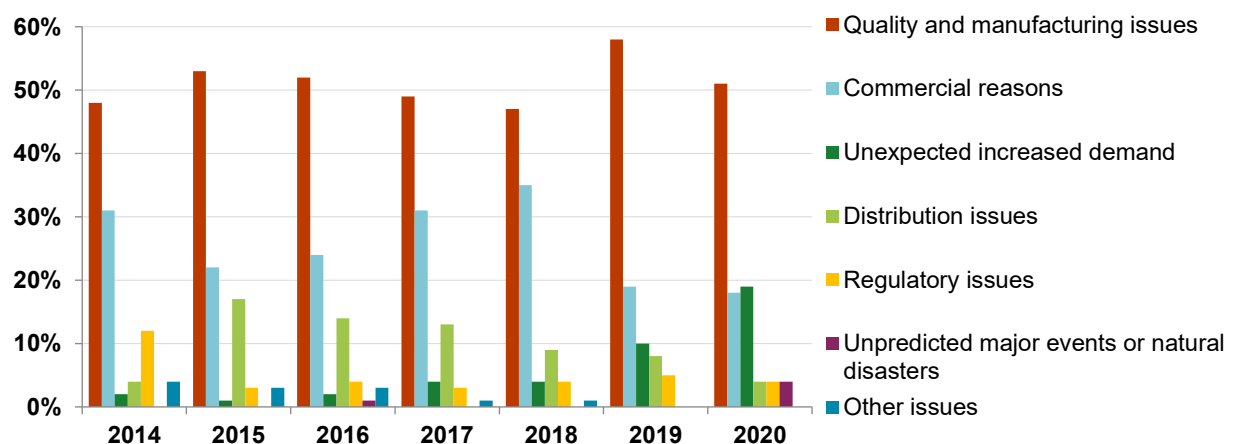


Källa: LäkeMedelsverket

LäkeMedelsföretagen lyfter fram en rad andra problem i olika delar av den globala produktionskedjan som orsaker bakom restanmälningar.

Restnoteringar är inte bara något som drabbar Sverige, utan i många fall kan ett produktionsproblem eller brist på råvara leda till en bristsituation på det efterfrågade läkemedlet i många länder, kanske även globalt. Figur 20 visar att i Europa är de två vanligaste bakomliggande orsakerna till inrapporterade restsituationer för läkemedel kvalitet och produktion (51 procent) samt kommersiella skäl (25 procent).

Figur 20. Orsaker till restanmälningar för läkemedel i Europa 2014–2020



Källa: EU-kommissionen (2021), Future-proofing pharmaceutical legislation: study on medicine shortages

Anledningen till att det skiljer sig mellan Sverige och övriga Europa skulle kunna vara skillnader i svarsalternativ för orsaker som finns att välja mellan när läkemedelsföretaget ska anmäla sin rest till den nationella läkemedelsmyndigheten. Ytterligare en anledning kan vara nationella skillnader i upphandlingsprocessen av läkemedel.

Flera rapporter om orsaker bakom läkemedelsbrister är publicerade av Food and drug administration (FDA)⁴¹, generikatillverkarföreningen Medicines for Europe⁴², Federationen för europeiska läkemedelsindustriföreningar EFPIA⁴³, The Economist⁴⁴ Intelligence och WHO⁴⁵. Kvalitetskrav i förhållande till pris, låga volymer och parallellimport från Östeuropa till Västeuropa lyfts som bakomliggande orsaker till anmälningar om restsituationer för läkemedel i rapporterna.

Platinea fokuserar specifikt på orsaker bakom anmälningar om restsituationer för antibiotika. Inom Platineas arbetspaket 4 har 60 orsaker till antibiotikabrister identifierats.⁴⁶ Orsakerna bakom brist för antibiotika har visualiserat i en ”orsakskarta”. Orsakskartan visualiserar ett komplext system av riskfaktorer och kan ses som en förklaringsmodell för antibiotikabrister. Trots sin komplexitet framgår det av kartan att många riskfaktorer grundar sig i låg lönsamhet för företag som säljer antibiotikaprodukter på den svenska marknaden och är verksamma i globala leveranskedjor. Orsakskartan från Platinea visar även fler och andra orsaker till antibiotikabrister och att många av dessa orsaker är frikopplade från lönsamhet såsom minskande antal API-tillverkare, upphandlingsprocesser och tekniska begränsningar i produktionen av antibiotikaprodukter.

Det förekommer ofta att företag inte meddelar försäljningsuppehåll till Läkemedelsverket två månader i förväg, trots att de vid den tidpunkten kan förutse att deras produkt kommer att bli restnoterad. Det förekommer också att företag inte gör någon anmälan alls till Läkemedelsverket när deras produkt blir restnoterad. En analys av anmälda försäljningsuppehåll som Läkemedelsverket gjort visade att endast ett fåtal (1 procent) av anmälda uppehåll kommit in till Läkemedelsverket två månader i förväg. I många fall kan ett sent meddelande om ett försäljningsuppehåll orsakas av att företagen arbetat för att en restnotering inte ska

⁴¹ FDA (2019, uppdaterad 21 februari 2021), Drug shortages: Root Causes and Potential Solutions, www.fda.gov/media/131130/download

⁴² Medicines for Europe (2017), Position Paper Medicines shortages, www.medicinsforeurope.com/docs/20170927_Positionpaper_medicines%20shortages.pdf

⁴³ EFPIA, Policy proposals to minimize medicine supply shortages in Europe, www.efpia.eu/media/413448/policy-proposals-to-minimise-medicine-supply-shortages-in-europe.pdf (hämtad 2022-10-14)

⁴⁴ The Economist (2017), Addressing medicine shortages in Europe, <http://graphics.eiu.com/upload/topic-pages/medicine-shortages/Addressing-medicine-shortages-in-Europe-EIU.pdf>

⁴⁵ WHO (2018), Meeting Report – Antibiotic Shortages: Magnitude, Causes and Possible Solutions, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311288/WHO-MVP-EMP-IAU-2019.02-eng.pdf?ua=1>

⁴⁶ Platinea (2020-10-06), Från fler än 60 orsaker till 10 åtgärder mot bristande tillgång på antibiotika, www.platinea.se/digitalAssets/771/c_771650-l_3-k_platinea-delrapport-nr-3---platineas-10-atgarder-publicerad.pdf

uppstå, men i ett sent skede ändå inte lyckats förhindra det. I 66 procent av fallen sker meddelandet samma dag som restsituationen för läkemedlet startar eller senare. Parallellimport och parallelldistribution omfattas inte av anmälningsskravet vilket försvårar möjligheten av vad som finns tillgängligt eller inte. Läkemedelsverket konstaterade i rapporten att den genomsnittliga längden på försäljningsuppehåll är 122 dagar.⁴⁷

För att säkerställa att läkemedelsföretagen anmäler alla förväntade restsituationer till Läkemedelsverket publicerade regeringen den 1 juli 2022 en lagrådsremiss med förslag om bestämmelser om sanktionsavgifter införs i läkemedelslagen för företag som inte meddelar Läkemedelsverket om försäljningsuppehåll för läkemedel. Sanktionsavgiften ska bestämmas till lägst 100 000 kronor och högst 100 000 000 kronor. Lagändringen föreslås träda i kraft den 1 juli 2023.

Eftersom konsekvensen av restanmälda läkemedel kan bli stor för patienten arbetar Läkemedelsverket på flera håll för att hitta lösningar för hälso- och sjukvården och patienten. Läkemedelsverket ansvarar för att fortlöpande sprida information om försäljningsuppehåll för läkemedel, för samordning mellan aktörer inom hälso- och sjukvården och aktörer inom försörjningskedjan för läkemedel.

Restanmälningar som skickas in till Läkemedelsverket behandlas skyndsamt för att tillsammans med hälso- och sjukvården avgöra risken för att kritisk brist uppstår och hitta andra effektiva behandlingsalternativ. Frågan om bristsituationer och restnoteringar hanteras också av andra aktörer, exempelvis inom den nationella läkemedelsstrategin (NLS) respektive samverkansplattformen Platinea.

4.4.2 Bristsituationer

Läkemedelsbrist är effekten av en restsituation ur ett användarperspektiv. Med brist menas att ett läkemedel (eller utbytbart alternativ) som förskrivs på recept till en patient eller beställs av vården inte finns tillgängligt för användaren inom 24 timmar från beställning helgfri vardag. När det inte går att byta ut ett läkemedel på apotek kan förskrivaren behöva skriva ut ett nytt recept på annan förpackningsstorlek, styrka eller beredningsform, alternativt ett annat läkemedel. Finns inga lämpliga behandlingsalternativ på den svenska marknaden kan restsituationen ibland lösas med dispens för förpackning som inte uppfyller de regulatoriska kraven eller licensansökan. Dispens innebär att läkemedelsföretaget ansöker om ett tillfälligt tillstånd att sälja till exempel utländsk förpackning, det vill säga att få ta in samma läkemedel fast i en förpackning som är avsedd för försäljning i ett annat land (se avsnitt 5.3).

Kritisk läkemedelsbrist kan medföra olika grader av påverkan beroende på konsekvensen för användaren – låg, medelhög och hög. Läkemedelsverket bedömer en läkemedelsbrist som kritisk om bristen gäller ett läkemedel som används för

⁴⁷ Läkemedelsverket (2020), Förbättrad information avseende nationell tillgång till läkemedel vid bristsituationer, Delrapport 1 – Nationell samverkansstruktur för läkemedelsbrist

behandling eller förebyggande av livshotande tillstånd eller om bristen allvarligt kan skada folkhälsan.

Av de restanmälningar för antibiotika (ATC-kod J01) som rapporterades in till Läkemedelsverket 2021 var 26 procent inte utbytbara enligt Läkemedelsverkets utbytbarhetslista. Hittills har de flesta bristsituationer för antibiotika kunnat lösas med hjälp av andra registrerade antibiotika, dispens- eller licensansökan för behandling av infektionen, exempelvis cefixim i stället för ceftibuten, utan att patienten har kommit till allvarlig skada. Alternativa lösningar tar dock tid i anspråk av hälso- och sjukvårdspersonal samt att insättande av behandling dröjer. Konsekvensen kan bli att hälso- och sjukvården behöver använda ett antibiotikum med bredare spektrum för att behandla patienten vilket medför risk för ökad antibiotikaresistens.

Ett exempel på bristsituation som var svår att lösa var när ceftibuten (kapslar och oral suspension) avregistrerades 2017. Det fanns inget utbytbart alternativ då tillverkningen av ceftibuten upphörde helt. Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF) fick med kort varsel uppdraget att tillsammans med Läkemedelsverket utreda möjligheterna till en alternativ behandling. RAF kom fram till att cefixim, som endast fanns och finns tillgängligt på licens, kunde rekommenderas trots något sämre prestanda än ceftibuten. Efter några månader framkom att ett mindre italienskt läkemedelsföretag kunde tillhandahålla ceftibuten på licens, något som idag helt har upphört.

4.4.3 Slutsatser hur rest- och bristsituationer påverkar tillgång till antibiotika i Sverige

Bakomliggande orsaker till att företag inte kan leverera ett antibiotikum är komplexa och påverkas av det globala läget såsom krig och pandemier. Långa leveransvägar, minskande volymer och låg lönsamhet är hinder som utan åtgärder kan bidra till bristsituation för antibiotika och i förlängningen leda till avregistreringar. Leveranskedjan av antibiotika är skör. Samtidigt har läkemedelsbrister hittills ofta kunnat lösas med förskrivning av annan förpackningsstorlek och styrka alternativt använda antibiotika med bredare spektrum utan att patienter kommit till allvarlig skada. Användning av antibiotika med bredare spektrum bidrar till ökad antibiotikaresistens.

Bristsituationer för antibiotika vid behandling av multiresistenta bakteriella infektioner är oroväckande dels för att det innebär att smittspridningen kan fortsätta, dels för att det finns få eller inga behandlingsalternativ. Förebyggande arbete i form av åtgärder för att minska antalet läkemedelsbrister behövs för att Sverige ska ha fortsatt låg antibiotikaresistens och undvika att patienter i framtiden riskerar att bli utan adekvat behandling.

4.5 Marknadsöversikt för antibiotika i Sverige

Faktaruta användning och försäljning

- *Det såldes cirka 4,6 miljoner antibiotikaförpackningar i Sverige år 2021, varav 3,6 miljoner förpackningar var antibiotika som förskrevs på recept inom öppenvården och en miljon förpackningar användes inom slutenvården.*
- *2010 såldes 6,2 miljoner förpackningar, varav 5,1 miljoner inom öppenvården och drygt en miljon inom slutenvården. Användningen har alltså minskat med cirka 26 procent under perioden 2010 till 2021.*
- *Godkända läkemedel utgjorde 98,9 procent av antalet förpackningar (98,6% år 2010) och resten var licenser och extempore.*
- *En förpackning kostade i genomsnitt 179 kronor 2021 (156 kronor i öppenvården och 260 kronor i slutenvården). Kostnad per definierad dygnsdos (DDD) är 17 kronor (13 kronor i öppenvården och 42 kronor i slutenvården).*
- *Försäljningen av antibiotika uppgick till 815 miljoner kronor (AUP) år 2021, varav öppenvården svarar för 556 miljoner och slutenvården 259 miljoner kronor. I försäljningen till apotekskunder ingår apotekens handelsmarginal med cirka 178 miljoner kronor och resten (378 miljoner kr) är läkemedelsbolagens försäljningsintäkt (AIP).*
- *Av försäljningen på 815 miljoner kronor utgjorde godkända läkemedel 91,3 procent (96,0% år 2010) efter att kostnaden för licenser och extempore ökat med mer än 50 procent sedan 2010 till cirka 70 miljoner kronor.*

Antibiotika används i Sverige inom öppenvård och slutenvård. I den här rapporten benämns antibiotika som används inom öppenvård som receptförskrivna antibiotika. De antibiotika som används inom slutenvård benämns som sjukhusantibiotika. Antibiotika som används inom slutenvården upphandlas av regionerna, medan priserna inom läkemedelsförmånsberättigad öppenvård beslutas om av TLV.

Av de antibiotika som under 2021 såldes i öppenvården var 94 procent av försäljningen räknat i AUP och 93 procent av försäljningen räknat i antal förpackningar köp inom läkemedelsförmånerna. När så sker har TLV tillgång till tillförlitlig information om AUP, AIP samt skillnaden där emellan, det vill säga apotekens handelsmarginal. Övriga köp var köp utanför läkemedelsförmånerna vilket innebär att information saknas om AIP och därmed också uppgifter om apotekens handelsmarginal. Information om AUP finns dock för samtliga köp och för att få en uppfattning om totalmarknadens omfattning och fördelning görs ett antagande om att handelsmarginalen för köpen utanför förmån räknas ut med samma formel som för de inom förmån.

Under året uppgick handelsmarginalen för receptförskrivna antibiotika i Sverige till cirka 32 procent, vilket enkelt uttryckt innebär att för varje 100 kronor som

apotekskunder köpte antibiotika för i Sverige erhöll apoteket 32 kronor i ersättning och 68 kronor tillföll det företag som levererade läkemedlet till apoteket.⁴⁸

Försäljningen av antibiotika i Sverige uppgick till 815 miljoner kronor (AUP) under 2021 och av resonemanget ovan följer att cirka 637 miljoner (AIP) tillföll läkemedelsföretagen och cirka 178 utgjordes av apotekens handelsmarginal för att tillhandahålla den antibiotika som förskrivits på recept. Av dessa 637 miljoner kronor i AIP utgör försäljningen inom öppenvården 59 procent (378 miljoner kronor) och slutenvården övriga 41 procent (259 miljoner).

I och med att genomsnittspriset per förpackning är 67 procent högre inom slutenvården, så blir den volymmässiga fördelningen 78 procent inom öppenvården (3,6 miljoner förpackningar under 2021) mot 22 procent, eller en miljon förpackningar, inom slutenvården.

Antalet förpackningar som förskrivs på licens eller som extempore har minskat med knappt 40 procent ned till cirka 52 000 förpackningar sedan 2010. Antalet motsvarar 1,1 procent av marknaden (1,4 procent år 2010). Under motsvarande period har dock kostnaden för dessa ökat med mer än 50 procent till cirka 70 miljoner kronor, vilket innebär att den värdemässiga kostnadsandelen för licenser och extempore ökat från 4,0 till 8,7 procent. Ökningen beror i första hand på dyrare extempore inom öppenvården och ökad användning av dyrare licenser inom slutenvården.

4.5.1 Användning av antibiotika över tid

Försäljningen av antibiotika har minskat i Sverige under tre decennier – en nedgång som förstärktes drastiskt i och med Covid-19-pandemin. Den sedan länge uppsatta svenska målsättningen att minska antalet recept per 1000 invånare och år till under 250⁴⁹ nåddes under 2020 och enligt Folkhälsomyndighetens senaste Swedres-Svarm-rapport så sjönk helårssiffran ytterligare 3 procent under 2021 ner till 230. Sedan 1992 har antalet recept per 1000 invånare sjunkit med 59 procent och det största bidraget till minskningen är bland barn 0 - 4 år där förskrivningen reducerats med 86 procent ned till 184 recept per 1000 invånare och år.

Enligt Swedres-Svarm minskade den totala mängden antibiotika som såldes i Sverige med 3 procent till 9,4 definierad dygnsdos (DDD) per 1000 invånare och dag under 2021. I det innefattas all antibiotika som sålts på recept till individer och på rekvisition till olika vårdinrättningar och särskilda boenden. Minskningen återspeglas inom både recept och rekvisitioner, med undantag av akutsjukhusen där försäljningen ökade markant. Inom slutenvården följs hur många DDD per 1000 invånare som använts på sjukhus inom ATC-kod J01, vilket har ökat från cirka 1,1 DDD per 1000 invånare år 2000 till 1,3 DDD per 1000 invånare år 2021.

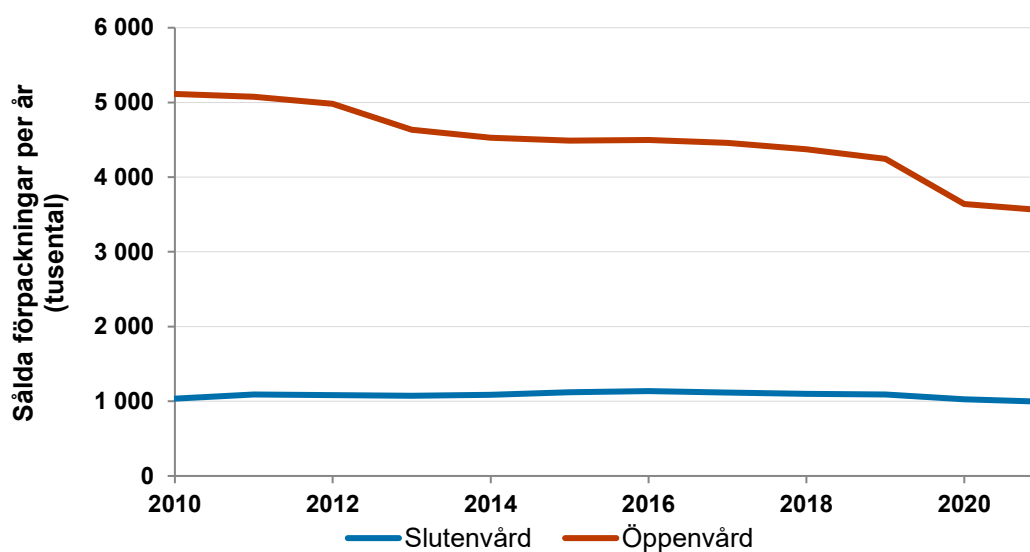
⁴⁸ År 2010 uppgick apotekens handelsmarginal för antibiotikaförsäljningen till cirka 34 procent och andelen förpackningar inom förmån var 96 procent.

⁴⁹ Målsättningen sattes 2009 av det så kallade Nationella Strama. 2008 låg förskrivningen på 423 recept per 1000 invånare.

Antibiotika som används på sjukhus har pendlat runt 1,4 DDD per 1000 invånare sedan 2007.⁵⁰

Av figur 21 framgår att försäljningen inom öppenvården har minskat från 5,1 miljoner förpackningar 2010 till 3,6 miljoner förpackningar 2021. För slutenvården har antalet sålda förpackningar minskat något från drygt 1 miljon 2010 till knappt 1 miljon 2021. Antalet förpackningar har alltså varit relativt stabilt i slutenvården jämfört med minskningen i öppenvården.

Figur 21. Antal sålda antibiotikaförpackningar per år för öppen- och slutenvården.

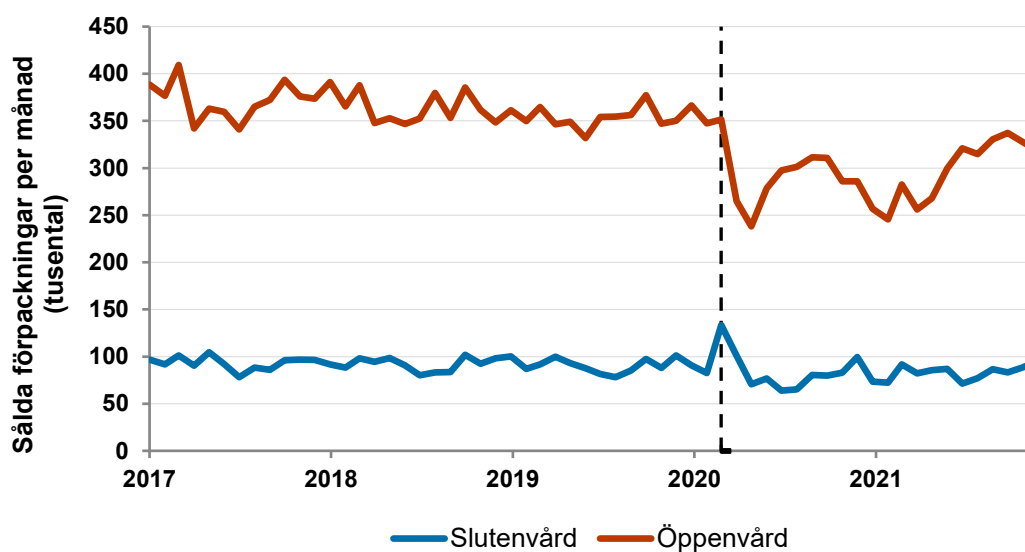


Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

Sedan 2010 har användningen av antibiotika i Sverige minskat med i genomsnitt 2,7 procent per år, med påtagliga nedgångar 2013 (-5,8 procent) och 2020 (-12,5 procent). Trots att försäljningen i kronor har ökat de senaste åren inom slutenvården har antalet sålda förpackningar varit stabilt under lång tid för att sedan minska något. Pandemin föranledde dramatiskt ändrade försäljningsmönster under de två följande åren, med start under våren 2020. Figur 22 visar antal sålda antibiotikaförpackningar per månad 2017–2021.

⁵⁰ Folkhälsomyndigheten och Statens veterinärmedicinska anstalt (juni, 2022), Swedres-Svarm 2021, www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/s/swedres-svarm-2021/

Figur 22. Antal sålda antibiotikaförpackningar per månad för öppen- och slutenvården. Den streckade vertikala linjen visar mars 2020.

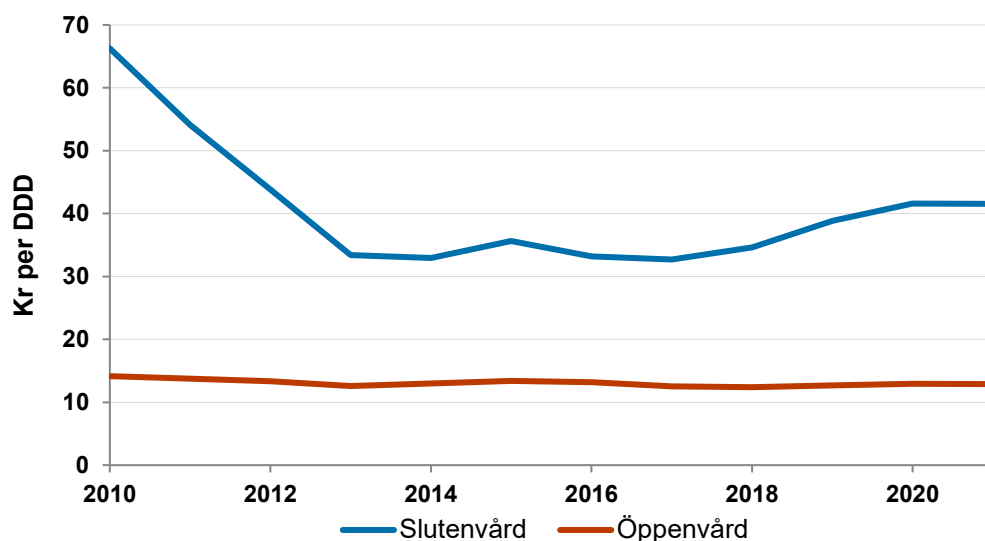


Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

I Folkhälsomyndighetens Swedres-Svarm rapport från 2021 beskrivs hur Covid-19 har påverkat försäljningen av antibiotika och det konstateras att det finns en tydlig pandemieffekt. Effekten beror främst på minskat behov av antibiotika till följd av färre infektioner, speciellt övre luftvägsinfektioner bland barn 0 – 6 år, men också färre antal besök hos primärvården. En återgång mot mer normala samhällsförhållanden kan konstateras i delårsuppföljningen där användningen inom ATC-kod J01 åter ökar påtagligt från och med andra kvartalet 2021.

Den genomsnittliga kostnaden per DDD har för receptförskrivna antibiotika varit stabil på cirka 13 kronor under perioden 2010–2021. Inom slutenvården har kostnaden per DDD sjunkit från 2010 till 2013 för att efter en stabil period åter öka från och med 2017, om än inte till samma nivå som 2010. Vid utgången av 2021 låg den på 42 kronor per DDD. Figur 23 visar hur kostnaden per DDD har utvecklats från och med 2010. Observera dock att beräkningen av genomsnittlig kostnad per DDD är ofullständig då informationen saknas för vissa läkemedel. Läkemedel utan den informationen har uteslutits vid beräkning av genomsnittlig kostnad per DDD.

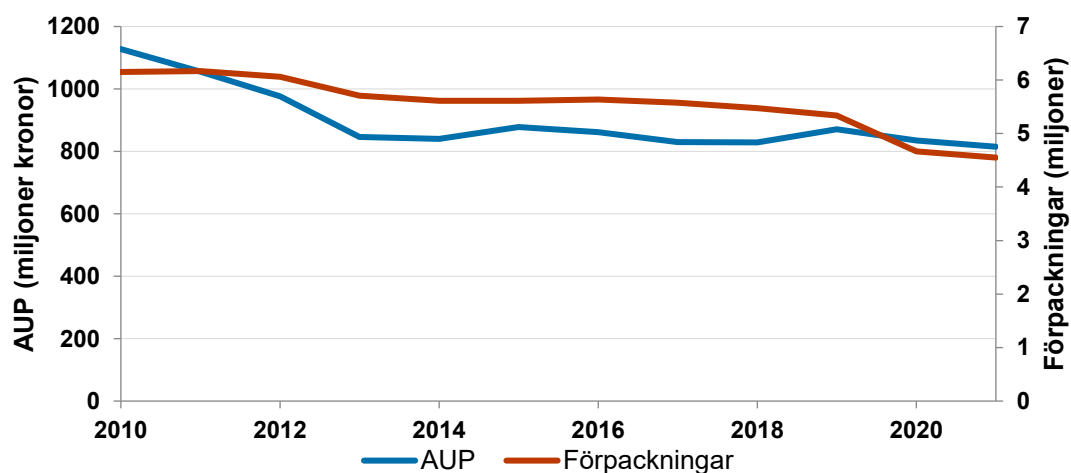
Figur 23. Kostnad per DDD i kronor för receptförskrivna antibiotika och sjukhusantibiotika.



Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

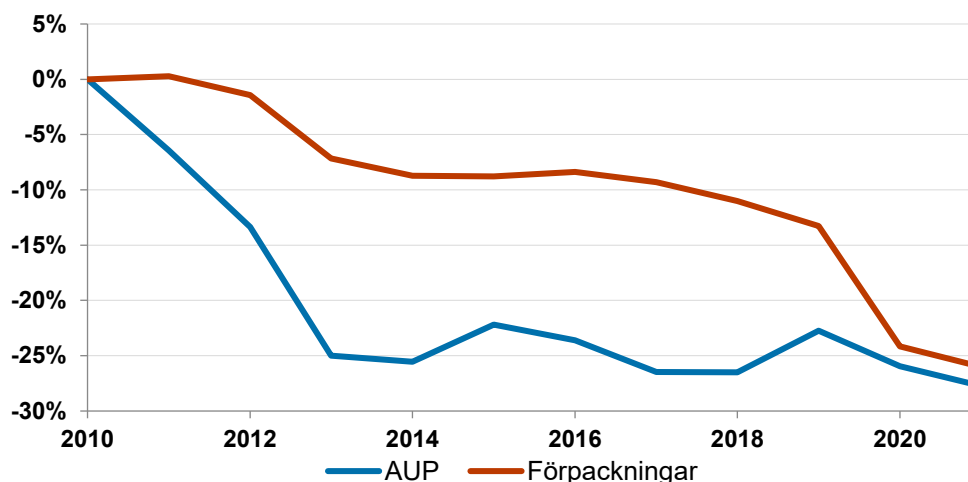
I figur 24 och 25 visas den totala försäljningsutvecklingen för antibiotika i Sverige under perioden 2010–2021. År 2021 uppgick försäljningen till 815 miljoner kronor (AUP) 2021, vilket kan jämföras med 1 128 miljoner kronor under 2010. Det motsvarar en genomsnittlig minskning med 2,9 procent per år sedan dess. Den stora nedgången skedde mellan 2010 och 2013 med ett försäljningsfall på 25 procent till 845 miljoner och har sedan dess legat förhållandevis stabil. Året innan covid-pandemin (2019) ökade försäljningen med 5 procent för att sedan under 2020, när antal sålda förpackningar föll med 12,5 procent, minska med endast 4 procent.

Figur 24. Försäljningsutveckling för antibiotika 2010 till 2021



Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

Figur 25. Procentuell försäljningsutveckling för antibiotika jämfört med 2010



Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

4.5.2 Antibiotika som förskrivs på recept (öppenvård)

Faktaruta för antibiotika som förskrivs på recept (öppenvård)

- Det såldes cirka 3,6 miljoner antibiotikaförpackningar förskrivna på recept i Sverige år 2021, att jämföra med 5,1 miljoner år 2010. Det innebär att användningen har minskat med 30 procent under perioden.
- Godkända läkemedel utgjorde 98,8 procent av antalet förpackningar (98,8% även år 2010) och resten utgörs av licenser och extempore.
- Under 2021 hade 665 olika antibiotikaförpackningar (aktiva NPLPackID) försäljning inom öppenvården. Av dessa ingick 342 förpackningar (51 procent) i periodens vara-systemet i december 2021.
- I genomsnitt kostade en förpackning i öppenvården 156 kronor och genomsnittlig kostnad per DDD var 13 kronor under 2021. För varor inom periodens vara-systemet var kostnaderna lägre än genomsnittet, 124 kronor per förpackning och 10 kronor per DDD.
- Av öppenvårdsförsäljningen på 556 miljoner kronor under 2021 utgjorde godkända läkemedel 88,9 procent (494 miljoner) och licenser och extempore övriga 11,1 procent (62 miljoner). I försäljningen av förskrivningsantibiotika ingår apotekens handelsmarginal med cirka 178 miljoner kronor
- Kostnaden för extempore inom öppenvården har sedan 2010 ökat med närmare 50 procent till cirka 58 miljoner kronor. Kostnaden för licenser uppgick 2021 till 3,7 miljoner kronor.

Öppenvårdsbehandling omfattar de antibiotika som skrivs ut på recept, som patienten sedan hämtar ut på apotek och administrerar själv. 94 procent i AUP och 93 procent i antal förpackningar av den antibiotika som säljs i öppenvården omfattas av läkemedelsförmånerna. För att ett läkemedel ska subventioneras måste ett läkemedelsföretag skicka in en ansökan om subvention till TLV. Om ansökan

beviljas fattar TLV beslut som fastställer apotekens inköpspris (AIP) och apotekens utköpspris (AUP). Skillnaden mellan AIP och AUP är apotekens handelsmarginal, vilket är den ersättning apoteken får för att de möjliggör för patienter att få sina läkemedel.

För läkemedel vars patent har gått ut och där generisk konkurrens uppstått finns ett generiskt utbyte, det så kallade periodens vara-systemet. Läkemedelsverket beslutar vilka läkemedel som är utbytbara och grupperar dessa i utbytesgrupper. TLV delar sedan in läkemedlen utifrån storleken på förpackningarna. Indelningen som görs av TLV kallas förpackningsstorleksgrupper.

Varje månad blir det läkemedel i varje förpackningsstorleksgrupp som har lägst försäljningspris per enhet (oftast per tablett) periodens vara. Förutom att läkemedlet ska ha lägst pris måste läkemedelsföretaget bekräfta till TLV att de kan tillhandahålla läkemedlet till hela marknaden, med en tillräcklig hållbarhet, under hela prisperioden, det vill säga månaden. Apoteken ska föreslå utbyte från förskrivet läkemedel till periodens vara om det inte finns medicinska skäl som gör det olämpligt eller om patienten väljer att betala mellanskillnaden för att få den exakta förpackning som förskrivits. I och med att periodens vara kan bytas varje månad får apoteken ett extra tillägg i handelsmarginalen för att hantera det generiska utbytet.

Försäljningen av antibiotika inom öppenvården har minskat från 745 miljoner kronor 2010 till 556 miljoner kronor 2021. Exklusive apotekens handelsmarginal innebär det en tjugofyra-procentig nedgång för företagets öppenvårdsförsäljning (AIP) med cirka 118 miljoner till 378 miljoner kronor.

Under 2021 hade 665 olika antibiotikaförpackningar (aktiva NPLPackID) försäljning inom öppenvården. Av dessa ingick 342 förpackningar (51 procent) i periodens vara-systemet i december 2021. Av de 3,6 miljoner förpackningar som såldes inom öppenvården 2021 var drygt två tredjedelar inom periodens vara-systemet. Vad gäller AUP var dock endast 54 procent inom periodens vara-systemet eftersom förpackningar inom systemet är betydligt billigare än förpackningar utanför. 2021 kostade en förpackning utanför periodens vara-systemet i genomsnitt 227 kronor och en förpackning inom periodens vara-systemet 124 kronor.

Användningen av antibiotika som endast finns tillgänglig på licens är högst begränsad inom öppenvården. I volym utgör den 0,1 procent och kostnaden är 3,7 miljoner kronor. Volymerna för extempore är också fortsatt låga inom öppenvården, men däremot har kostnaderna ökat under senare år. Sedan 2010 har kostnaden för extempore ökat med närmare 50 procent, från 39 till 58 miljoner kronor. Kostnaden per genomsnittsförpackning har ökat med mer än 130 procent till över 1 500 kronor styck.

Vid en närmare granskning av vilken typ av antibiotika som svarar för det mesta av kostnadsökningen av extempore inom öppenvården kan konstateras att huvuddelen utgörs av parenterala antibiotika som normalt ges som infusion inom slutenvården. Under 2021 utgjorde extempore cirka en tredjedel av den totala försäljningen i Sverige för de fem substanser med störst extempore-förskrivning (ett spann på 20 –

70 procent). Förklaringen till den stora kostnadsökningen bedöms vara en ökad prisnivå på de förfyllda infusionspåsar med antibiotika som huvudsakligen tillverkas på det lokala sjukhusapoteket och används bland annat vid avancerad hemsjukvård.

Så kallad avancerad vård i hemmet förekommer bland annat vid palliativ vård, vilket begränsar behovet av sängplatser på sjukhus. Infusionspåsar, som vanligtvis har kort hållbarhet och kan hämtas ut på det lokala sjukhusapoteket, gör att läkemedel inte behöver blandas i patientens hem. Dock, i och med att påsarna förskrivs på recept behöver inte heller eventuella priser som en region kan ha förhandlat sig till vid en slutenvårdsupphandling gälla. Vad gäller förskrivningen av antibiotika som extemporeläkemedel, så svarar behandling av barn och ungdomar med cystisk fibros för en betydande del av kostnaderna.

4.5.3 Användning av antibiotika inom slutenvården

Faktaruta för antibiotika inom slutenvården

- 2021 uppgick försäljningen av antibiotika inom slutenvården till 259 miljoner kronor fördelat på 1 miljon förpackningar. 2010 var försäljningen av antibiotika 383 miljoner kronor och drygt 1 miljon förpackningar.
- Godkända läkemedel utgjorde 99,0 procent av antalet förpackningar (97,7 procent 2010) och resten av licenser och extempore.
- I genomsnitt kostade en förpackning i slutenvården 260 kronor under 2021 och kostnaden per DDD var 42 kronor.
- Användningen av licensförskrivna antibiotika inom slutenvården har ökat sedan 2010 och kostnaden för dessa har ökat från 1,6 till 8,6 miljoner kronor.

Antibiotika som används inom slutenvården köps via rekvisition. Regioner är ansvariga enligt lag att tillhandahålla läkemedel till patienter inlagda på sjukhus. I praktiken samordnas inköpen i allt högre grad mellan de regioner som utgör en av de sex sjukvårdsregionerna, men även nationella och andra typer av upphandling kan ske under vissa omständigheter.

Beslutet om vilka läkemedel som främst ska användas inom slutenvården fattas på två nivåer. På regional nivå är det regionerna (eller en grupp av regioner) som bestämmer vilka läkemedel som ska upphandlas och på lokal nivå bestämmer varje sjukhus hur läkemedel köps in utifrån behov.

En miljon förpackningar, eller 22 procent av antibiotikavolymen, användes inom slutenvården 2021. I och med högre genomsnittspris (260 kronor per förpackning jämfört med 156 kronor inom öppenvården) utgör slutenvården dock drygt 40 procent av antibiotikaförsäljningen (AIP). Kostnaden per DDD sjönk från 2010 till 2013 för att efter en stabil period åter öka från och med 2017, om än inte till samma nivå som 2010. Vid utgången av 2021 låg den på 42 kronor per DDD. Prisutvecklingen över tid indikerar att det finns större utrymme för variationer inom slutenvården än inom öppenvården, där kostnaden per DDD varit mer stabil.

Antal förpackningar inom slutenvården har legat stabilt kring en miljon från 2010 till 2021. Under samma period har AUP sjunkit med 32 procent, vilket innebär att priset per förpackning har minskat med nästan lika mycket, 29 procent.

Godkända läkemedel utgjorde 99,0 procent av antalet förpackningar inom slutenvården under 2021 (97,7 % år 2010). Användningen av licensförskrivna antibiotika inom slutenvården har ökat sedan 2010 och kostnaden för dessa har ökat från 1,6 till 8,6 miljoner kronor.

4.5.4 Slutsatser kring försäljning och användning av antibiotika i Sverige
Användningen av antibiotika har minskat under perioden 2010–2021. Framför allt har mängden sålda förpackningar minskat inom öppenvården. Godkända läkemedel utgör 99 procent av alla antibiotikaförpackningar. Vad gäller kostnad per DDD har den varit konstant låg inom öppenvården, medan den har varierat mer i slutenvården där har den sjunkit från 2010 till 2013 för att efter en stabil period åter öka från och med 2017, om än inte till samma nivå som 2010. Majoriteten av den antibiotika som används under perioden har använts inom öppenvården men förpackningarna är i genomsnitt 67 procent dyrare inom slutenvården.

I öppenvården är majoriteten av de sålda förpackningarna i periodens vara-systemet där priserna är lägre än för de förpackningar som inte ingår i periodens vara-systemet. Det är tydligt att priser per förpackning är lägre för antibiotika som ingår i periodens vara-systemet. Det har även noterats en påtaglig ökning av kostnaderna inom öppenvården för extempore de senaste åren. Antibiotika förskrivs sällan på licens, speciellt inom öppenvården. Det här gäller även inom slutenvården, där kostnaden ökat från 1,6 till 8,6 miljoner kronor.

Skillnaderna i systemen för öppenvård och slutenvård gör att det är olika marknadsförutsättningar för antibiotikaföretag och andra att förhålla sig till. Inom öppenvården sätts priserna utifrån TLV:s regelverk medan slutenvårdens priser avgörs i de upphandlingar som regionerna genomför, för mer om TLV:s prissättning se kapitel 6. Det innebär att olika åtgärder för att stärka tillgången till äldre antibiotika kan komma att behövas, beroende på inom vilken del av hälso- och sjukvården en specifik antibiotikaprodukt huvudsakligen används.

4.6 Marknadsöversikt för läkemedelsföretag som säljer antibiotika i Sverige

Försäljningen av läkemedel på den svenska marknaden uppgick år 2020 till cirka 50 miljarder kronor (AIP). Tabell 16 visar de tio största läkemedelskoncernernas marknadsandelar. Störst är amerikanska MSD följt av schweiziska Novartis och amerikanska Johnson & Johnson. Den sammanlagda marknadsandelen för de tio största företagen uppgår till cirka 40 procent.

Inom antibiotikaområdet uppgick försäljningen i Sverige till drygt 600 miljoner kronor (AIP) och är den mer koncentrerad till färre företag. De fem största har en gemensam marknadsandel på 50 procent och för tio-i-topp handlar det om två

tredjedelar av marknaden. Störst är amerikanska Viatris, ägare av Meda AB, följt av finländska Orion Pharma och tyska Fresenius- Kabi, se tabell 17.

Försäljning av läkemedel – marknadsandelar för 10-i-topp 2020.

Tabell 16. Försäljning av läkemedel (AIP) i Sverige 2020

Företag	Marknadsandel
MSD	5,9%
Novartis	5,5%
Johnson & Johnson	4,7%
Bristol-Meyers-Squibb	4,4%
Pfizer	3,9%
Orifarm	3,8%
Bayer	3,5%
GSK	3,2%
Roche	2,7%
Teva	2,4%
Summa	40,0%

Källa: LIF

Tabell 17. Försäljning av antibiotika för systemiskt bruk (AUP) i Sverige 2021

Företag	Marknadsandel
Viatris	19,2%
Orion Pharma	8,9%
Fresenius-Kabi	8,2%
Orifarm	6,9%
Pfizer	6,8%
Norgine	3,7%
Novartis	3,5%
Stragen	3,2%
Teva	3,1%
MSD	3,1%
Summa	66,6%

Källa: TLV

Antibiotika har varit ett affärsområde med sjunkande volymer och en lönsamhet som enligt branschföreträdare varit pressad under lång tid. Därför är flera av de stora internationella läkemedelsföretagen inte alls delaktiga på antibiotikamarknaden. IQVIA:s sammanställningar visar att det är förhållandevis många företag som säljer antibiotika på den svenska marknaden, trots att den är begränsad i storlek.

På den svenska antibiotikamarknaden finns flera typer av läkemedelsföretag representerade, allt från några av de stora globala aktörerna till mindre lokala företag som nischat in sig på just antibiotika. Samtidigt som de tio största aktörerna kontrollerar en större del av den svenska antibiotikamarknaden än inom flera andra terapiområden (tabell 16 och 17), så har Sverige förhållandevis många mindre företag, där en marknadstillståndsinnehavare i princip kan vara ett enmansföretag. Periodens vara-systemet uppfattas som ett lätt och *transparent system, som sänker tröskeln för tillträde till marknaden.*

I det urval av företag som intervjuades inom uppdraget, vilka sammantaget representerade mer än 55 procent marknadsandel 2020, fanns ett brett urval med hänsyn tagen till företagets storlek, omsättning, andel antibiotika i produktportföljen, öppen- eller slutenvårdsinriktning m.m. Intervjuerna genomfördes med både stora globala företag och mindre, mer regionalt nischade, företag.

4.6.1 Slutsatser kring företag som säljer antibiotika i Sverige

Flera av de stora, internationella läkemedelsföretag som har störst försäljning i Sverige är inte med på listan över de företag som säljer mest antibiotikaprodukter. På den svenska antibiotikamarknaden är det en blandning av stora, mellanstora och

små företag och trots att den är begränsad i storlek så är det förhållandevis många aktörer. Periodens vara-systemet uppfattas som enkelt och transparent, vilket bidragit till mångfalden.

I de intervjuer som genomförts inom det här regeringsuppdraget och som beskrivs i nästa avsnitt, avsnitt 4.7, har urvalet av intervjuade företag anpassats för att ge en representativ bild för de olika företag som säljer antibiotika Sverige.

4.7 Företagens syn på antibiotikamarknaden

Som del av regeringsuppdraget har TLV genomfört intervjuer med industriföreträdare, både branschorganisationer och läkemedelsföretag som säljer antibiotika på den svenska marknaden. Sammantaget så representerar företagsurvalet som intervjuades mer än 55 procent av den totala antibiotikaförsäljningen i Sverige under 2020 och inkluderade både stora globala företag och mindre, mer regionalt nischade, företag. I det här kapitel redovisas de synpunkter som industriföreträdare lämnat under dessa intervjuer. Eftersom marknaden för antibiotika inom öppenvården har annorlunda förutsättningar än antibiotika inom slutenvården delar det här avsnittet upp företagens synpunkter i dessa två områden när det bedöms vara relevant.

I de företagsintervjuer TLV har genomfört som del av det här regeringsuppdraget har några företag framfört att användningen av antibiotika har varit annorlunda under Covid-19 pandemin jämfört med innan. De antibiotika som används för att behandla övre luftvägsinfektioner har haft en drastisk minskning i försäljning, speciellt till de yngsta barnen, medan antibiotika som exempelvis används för behandling av urinvägsinfektioner inte påverkats.

En ytterligare effekt som generikaföretagens branschföreträdare framfört är att det generellt i periodens vara-systemet blivit hög prispress i slutet av 2021 och början av 2022. Det är till följd av att företag i samband med pandemins initiala skede beställde extra läkemedel eftersom det fanns misstanke om att leveransproblem skulle uppstå. Eftersom det inte blev några påtagliga leveransproblem uppstod i stället ett överskott av läkemedel vilket ledde till lägre priser.

4.7.1 Företagens syn på marknadsinträdeshinder

Generella synpunkter om antibiotika

Antibiotika har inte någon särställning för företagen utan produktsortimentet baseras på förväntad framtida avkastning. Företag som överväger att lansera antibiotika på svenska marknaden lägger betydande resurser på behovs-, intäktsoch kostnadsanalyser som underlag för beslut. En övervägning i det arbetet innefattar en bedömning av hur svårt det är att ändra förskrivningsmönster.

Läkemedelsbranschen har blivit alltmer global, men antibiotika är förhållandevis regionala produkter. Det är vanligt att antibiotika som säljer i Norden är små produkter i övriga Europa, vilket innebär mindre skalfördelar för företagen. När antibiotika kom på 1900-talet var utvecklingen mer regional än för många andra

läkemedelsgrupper – det finns exempel på antibiotika som togs fram och användes i 20–30 år och som sedan försvunnit från marknaden. I och med att bakterier muterar hela tiden kan äldre antibiotika därmed bli ett relevant behandlingsalternativ igen och resistensutveckling i andra länder kan skapa nya affärsmöjligheter för substanser som exempelvis används mest i Norden.

Bortsett från vad som beskrivs nedan om periodens vara-systemets funktion som ”tröskelsänkare”, så anses Sverige ha samma inträdeshinder som andra länder för antibiotika. För många äldre antibiotika är registreringsunderlaget ålderstiget och uppfyller därmed inte dagens regulatoriska krav. Möjligheten att få äldre antibiotika på licens från andra länder anses av vissa inte vara en bra lösning i längden. De gamla registreringsfilerna kan även utgöra ett inträdeshinder för äldre produkter som tidigare avregistrerats. Det krävs mycket arbete att uppdatera registreringsfilerna i det fall som förutsättningarna ändras. Flera företag skulle gärna se att det var möjligt att ha en produkt ”sovande” utan registreringskostnad i syfte att lättare kunna ta den tillbaka till marknaden.

Företag behöver känna till försäljningsvolym och priser för att kunna bedöma om en ny produkt är värd att satsa på eller inte. Synpunkter har framförts av branschföreträdare om att tillgång till försäljningsstatistik har blivit sämre de senaste åren, vilket är ett problem. Ett större problem är dock enligt branschföreträdare att det saknas fullgod statistik för licensprodukter. Därför blir det extra svårt om ett företag överväger att ta in en produkt som idag inte finns registrerad på den svenska marknaden (eller om det finns registrerade produkter, men en stor del av försäljningen ändå sker via licensförsäljning).

Synpunkter som främst rör antibiotika som förskrivs på recept

Huvuddelen av de företag som intervjuats har framfört att periodens vara-systemet i grunden är bra. Vad gäller marknadsinträdeshinder kan periodens vara-systemet ses som en ”tröskelsänkare”, vilket avspeglas i det faktum att Sverige har förhållandevis många mindre bolag – en marknadstillståndsinnehavare kan vara ett enmansföretag och ibland näst intill virtuella. Det skapar tillträde till marknaden på ett sätt som företag inte nödvändigtvis får i andra länder, där de behöver ha större personalresurser från start. Periodens vara-systemet uppfattas som ett lätt och transparent system för att lansera en produkt. Det är lätt att i förväg se om företaget kan konkurrera och få en bild av vilket pris det kan sälja en produkt för som gör det möjligt att estimerar lönsamhet.

Synpunkter som främst rör antibiotika som upphandlas inom slutenvården

Den korta startsträckan för upphandling i Sverige (6 mån från tilldelningsbeslut till första leverans) gör att företag kan behöva chansa och lägga en beställning hos sin leverantör innan tilldelningsbeslut för att hinna leverera. Norge har 12 månader, Finland 9 och Danmark 7–8. Av det följer att ett företag offererar i andra länder och lyckas det där, så kan det sedan vara med och offerera i Sverige när det ändå fått i gång ett affärsflöde. Den korta startsträckan är ett uppenbart inträdeshinder för mindre uppstickare eftersom internationellt etablerade storföretag har betydande fördel genom ett redan existerande leveransflöde av originalprodukt.

4.7.2 Företagens syn på orsaker till att äldre antibiotika tas bort från den svenska marknaden

Generella synpunkter om antibiotika

Företag har framfört att ett övervägande för att sluta sälja ett antibiotikum handlar om kommersiella anledningar eller för att det är svårt med stabila leveranser från underleverantörer. En kommersiell anledning kan vara att det är en produkt som funnits länge i periodens vara-systemet och varit under prispress i många år, vilket gör det svårt med en hållbar affär för företaget.

I företagsintervjuerna hävdas från flera håll att en branschkonsolidering har skett och tillverkare av aktiv substans är idag en grupp större aktörer, som köpt upp många av de mindre. Marknaden kan med andra ord idag beskrivas som ett oligopol. Andra synpunkter som framförts av industriföreträdare är att en utmaning med just antibiotika är att samhället vill ha tillgång till olika behandlingsalternativ men att de inte ska användas om de inte behövs. Låga volymer är en utmaning när det behöver finnas en rimlig lönsamhetsnivå. Företagsföreträdare framhåller att det går att ta enskilda smällar under kort tid för, men det måste finnas möjlighet till intjäning över tid.

För flertalet företag handlar utmaningen med att kunna behålla produkter (inte bara antibiotika) på den svenska marknaden om en diskussion med moderbolaget som styr. Ibland har det handlat om att vissa substanser finns i många olika förpackningar och det kan även vara så att det skett neddragningar till ett mer begränsat urval. Situationen har beskrivits så här: ”Verksamheten behöver generera vinst och antibiotika som affärsområde, och då i synnerhet de äldre, har låga marginaler på den svenska marknaden. Konsekvensen blir att vissa produkter säljs med en nettoförlust då de efterfrågade volymerna på marknaden ofta är så låga att delar av den minsta ordervolymer som kan levereras från tillverkaren hinner passera utgångsdatum och behöver kasseras. Då prisnivån på äldre antibiotika ligger på en låg nivå i förhållande till tillverknings- och omkostnader gör det att även små avskrivningar skapar ett negativt netto vilket över tid skapar en svår situation.”

Flertalet företag har framfört synpunkter om kostnaderna för att sälja på den svenska marknaden och då speciellt när det handlar om lågvolymprodukter. ”Läkemedelsverkets avgifter behöver inte vara någon stor fråga i samband med en nyregistrering, men att det kan vara det när en produkt säljer för allt mindre. Utöver Läkemedelsverkets avgifter på 60 000 kronor per år, vilket just höjts, så är det Fass-avgiften på 24 000 kronor per varumärkesnamn per år.” Parallellhandelsföretag gör en portföljrensning en gång per år för att undvika årsavgifter i onödan och då är det ”rensning sker med kniv, inte osthyvel”. Avregistreringen görs i oktober för att inte behöva betala registreringsavgift för kommande år.

Generellt framkommer bilden i intervjuerna av att flertalet bolag har begränsad kännedom om de avgiftslättnader som går att ansöka om hos Läkemedelsverket.

Vissa företag har dock visat sig ha väl inarbetade rutiner för att regelmässigt söka lättnader för det begränsade antal produkter som har låg försäljning ett visst år. Här har det framkommit synpunkter om att reglerna borde ses över (alltför långa cykler, låga trösklar för försäljningsvärde, undantagsregler bl.a. kring produkter som omfattas av generiskt utbyte, samt att produkten måste fortsatt tillhandahållas) och att systemet för avgiftslättnader skulle kunna göras mer generöst, speciellt när det handlar om produkter som är medicinskt viktiga att behålla godkännandena för i Sverige.

Ett företag som har fullskalig antibiotikatillverkning (inklusive av aktiv substans) i Europa hävdade att det definitivt går att återregistrera produkter i Sverige, men att det medför kostnad och tar tid. ”Det tar sex till tolv månader och det är under förutsättning att produktionen finns kvar eller att produkten säljs i andra länder.”

Ett företag som säljer på den svenska marknaden byter ogärna ut en tillverkare som det har en affärsrelation med eftersom det tar lång tid och det är dyrt att byta. Endast om det handlar om högvolymprodukter så kan företaget överväga att ha två eller fler underleverantörer. Prisbilden påstås uppvisa små skillnader (likartade priser offereras av de olika tillverkarna), men marknaden ska samtidigt ha blivit alltmer volatil. Även om ett företag som har försäljningsrättigheterna i Sverige avtalat minimivolymer med en underleverantör för flera år framåt så kan priset variera betydligt, vilket slår direkt mot lönsamheten. Om en produkt ska avregistreras säljs den vanligtvis inte till något annat företag. Det är inte enkelt att sälja vidare en produkt eftersom det handlar om kontraktspartners bakåt i tillverkningskedjan ”och intresset för att betala något för en krympande lågvolymprodukt är givetvis högst begränsad.”

Vad gäller de globala produktflödena av läkemedel blev det för vissa företag uppenbart under början av pandemin att det fanns generella utmaningar med att en stor andel av tillverkningen av äldre läkemedel är koncentrerad till länder som Kina och Indien. Europeiska fabriker, inte minst för produktion av antibiotika, sattes under press och med hjälp av ökade investeringar kunde efterfrågebehoven täckas, men till högre kostnader än normalt.

Branschföreträdare hävdar att produktionen av nyare läkemedelssubstanser ofta sker i exempelvis Irland och att tillverkningen av tabletter/lösningar sker i EU. Ju äldre och småskaligare produktion desto större sannolikhet att den aktiva substansen tillverkas i Kina och att tabletter/lösningar görs i Indien för att sedan förpackas i Europa. Det finns dock undantag med tillverkning även i Sverige.

Bland andra företagskommentarer om de internationella produktflödena för läkemedel har följande framkommit: ”Läkemedelsmarknaden har över tid gått från lokal till global och på senare tid har det ibland kommit att bli svårt att få tag på den aktiva substansen/produkten när exempelvis Kina bestämmer sig för att köpa stora volymer. Då sticker priset iväg och det är ett nytt fenomen jämfört med för 15 år sedan” (gäller inte antibiotika specifikt).

De alltmer volatila priserna från underleverantörer har bland annat lett till att det idag finns fler generikatillverkare i Europa än för fem år sedan - det är en trend bland flera och det gäller även antibiotika. ”Kina tillverkar mer än 60 procent av alla generiska substanser och Indien tillverkar läkemedlen, men nu flyttar alltmer produktionskapacitet från Indien till Europa.” Kulturella skillnader mellan Europa och Asien, ihop med pandemi och flaskhalsar inom sjötransporter har drivit på trenden mot Europa. ”Det går att få billigare produkter än de som tillverkas i Europa men då är det mer osäkerhet, dyrare/mer komplicerad leverans, längre ledtider m.m. En lastbil inom Europa är lättare att hantera än båtleveranser.” Två europeiska länder som pekas ut som snabbväxande inom läkemedelstillverkning är Rumänien och Cypern.

Företag som är etablerade på den svenska generikamarknaden och som inte har egen tillverkning utan förlitar sig på underleverantörer hävdar att det inte är ovanligt med 5-årsavtal eller längre med volymsåtaganden under hela perioden. ”Man måste köpa en viss volym av ett läkemedel varje år, men priset kan variera – det sätts en gång per år. I och med att priset från leverantören ändras en gång per år (trots fasta volymåtaganden) så händer det att en generikaprodukt kan bli olönsam och trots att det kan kosta att bryta ett kontrakt så kan det ändå vara bättre finansiellt att göra det.”

Synpunkter som främst rör antibiotika som förskrivs på recept

Flertalet företag har framfört att periodens vara-systemet är något som fungerat väl för Sverige och att det frigör mycket pengar. Det fungerar bra för många olika läkemedel, men är utmaning för äldre antibiotika med den prispress som uppstår i och med takpriserna. Äldre antibiotika kan ha ett pris som fastställdes för länge sedan och som har väldigt låga marginaler idag. Med små volymer och lägsta orderkvantitet så behövs en dialog med TLV om att höja priser, vilket ibland lyckas men inte alltid. Vissa antibiotika har så låg användning varje månad vilket gör att årsförsäljningen är för låg i förhållande till den minimala ordervolymen och då går det inte att motivera att ha produkten kvar.

”TLV kan ändra reglerna för periodens vara-systemet, exempelvis genom att möjliggöra prishöjningar genom mindre strikta krav eller andra kriterier. TLV:s system uppmuntrar utfasning av äldre läkemedel eftersom det är kontinuerlig prispress samtidigt som företagens kostnader ökar över tid i kombination med inflation och minskad användning efter ett tag. Allt det tar inte TLV i beaktning, så förr eller senare kommer en produkt att tvingas ut. För äldre antibiotika är det generellt ökande kostnader och sviktande försäljning som är en svår kombination.”

Företag med en stor generikaportfölj kan med en slimmad organisation behöva skicka in priser till TLV på många hundra produkter inom periodens vara-systemet varje månad. ”Vi måste titta på hur stor sannolikheten är att vi blir periodens vara - ju fler konkurrenter som finns, desto färre cykler blir produkten periodens vara så det är viktigt att även titta på logistik och lager. Vi måste internt beställa en viss

mängd från fabrikerna så vi vill inte sitta på osäljbara lager som föranleder avskrivningar och pengar i sjön. Det är inte lätt att hantera systemet, det ställer vissa utmaningar.”

Andra hävdar att prispressen inom periodens vara-systemet i dagsläget är extrem, på grund av att många tog hem stora volymer våren 2020 när pandemin var inne i en accelererande fas. Utbytesgrupper med små volymer är en speciell utmaning. ”Periodens vara-systemet är inte optimerat för produkter med små volymer då det är svårt att optimera hållbarhet och efterfrågan.”

Synpunkter som främst rör antibiotika som upphandlas inom slutenvården

En synpunkt som framförts är att Sverige är duktiga på upphandling, jämfört med andra länder i Europa. Det finns dock önskemål om att regionerna behöver titta mer på kriterierna vid sidan om priset, såsom tillförlitligt tillhandahållande, vårdens preferenser, vilket skulle kunna vara speciellt viktigt vad gäller äldre antibiotika. Andra tilldelningskriterier som nämnts är miljömässiga kvalitetsaspekter och att det borde vara en fördel för europeisk produktion. Miljökraven som Sverige har, påstås sprida sig generellt vilket ställer högra krav på dokumentation och kompetens. ”Länder i Norden är föregångare i det här - vill man ha de kriterierna så behövs lite luft i systemet för det.”

Vid regionernas upphandlingar i Sverige påstås det vara lika vanligt att vara ensam som delad vinnare och det är ingen trend åt det ena eller andra hållet. Priset har varit hårt styrande på några områden, vilket kan vara problematiskt när det resulterar i att det till slut bara finns en leverantör kvar. ”Om sovande registrering hos Läkemedelsverket hade varit möjligt, så hade situationen varit bättre.”

Ett tecken på att läkemedel kan vara på väg mot avregistrering är om företag hoppar av vid upphandlingar. Då är priset för lågt och en förändring lär behövas för att få en mer sund marknad. Ett problem med upphandlingar är att regionerna inte gör några volymåtaganden. Om upphandlingen resulterar i att två företag blir delad vinnare kallas det för att få ”jaktlicens”, för sedan måste båda företagen jaga försäljning för att ”få fångsten”.

Något som diskuterats under intervjuerna är ifall det i vissa lägen vore bättre med nationella upphandlingar, eller till och med nordiska, i stället för regionala. Det finns dock en uppenbar risk med att ha nationell upphandling om det samtidigt skulle vara enbart en vinnare, om den leverantören får problem/försvinner så finns inga andra. Branschföreträdare argumenterar emot nationell upphandling.

Vad gäller eventuella samnordiska upphandlingar så skulle det vara utmaningar med en population på 25 miljoner. Det går inte bara att lägga till, det kan bli för stora volymer. Det är dock annorlunda för produkter med låg försäljningsvolym, där det skulle kunna hjälpa i och med att vissa företag måste kunna hantera mångåriga kontrakt med volymåtaganden och att balansera det mot minimiorderkvantiteter och begränsad hållbarhet.

Det har framförts från företag att dialogen med regionerna inte fungerar som den borde – den behöver bli bättre. Att det visserligen är marknaden som styr, vilket kan innebära en ändrad behandlingsrekommendation som leder till stopp i försäljningen av en redan upphandlad substans, men företaget ska ändå ligga på lager och riskera viten utan någon garanterad försäljning – det upplevs som väldigt ensidiga avtal till regionernas fördel. ”

4.7.3 Slutsatser kring företagets syn på marknadsinträdeshinder och orsaker till att lämna den svenska marknaden

Det finns flera olika anledningar till att det kan vara svårt att lansera en ny antibiotikaprodukt. Enlig företagen är antibiotika generellt en oattraktiv marknad med i huvudsak äldre produkter som har generisk konkurrens, vilket innebär låga marginaler och låg lönsamhet. Situationen försvåras av att olika antibiotika används i olika delar av världen, vilket gör att det är svårare att uppnå skalfördelar i produktionen. Det kan vara svårt att lansera en ny produkt med en gammal substans då de äldre registreringsfiler som användes när substansen var ny inte lever upp till dagens krav på dokumentation.

I vissa fall är brist på tillgänglig försäljningsstatistik en försvårande omständighet för läkemedelsföretagen. Det skulle till exempel kunna underlätta om företagens hade tillgång till försäljningsstatistik för licensläkemedel för att de skulle kunna bedöma om det kunde vara lönsamt att lansera en produkt i Sverige. Däremot ses periodens vara-systemet i öppenvården som ett transparent system som underlättar beslut om lansering då det finns mycket information tillgänglig och ett tydligt system. Vid upphandlingar inom slutenvården så skulle en längre tid mellan tilldelningsbeslut och tidpunkt för första leverans, som i de andra nordiska länderna, underlätta för mindre företag som försöker utmana mer etablerade aktörer.

Vad gäller företagsbeslut om att ta bort antibiotikaprodukter från den svenska marknaden, så är lönsamhet centralt på samma sätt som för andra produkter. Det är inte rimligt att fortsätta att tillhandahålla en produkt som går med förlust. Intäkterna från allt färre sålda förpackningar vägs emot kostnaden för produktion, lagerhållning, destruktion, årsavgifter och andra regulatoriska kostnader. Det kan också handla om oförutsägbarhet, och därigenom osäker kostnadstäckning, som företagen inte är beredda att försöka hantera. Det är dessutom inte möjligt att tillfälligt lämna marknaden, exempelvis i samband med en längre tids leveransproblem, om lönsamheten är för låg i förhållande till de kostnader som krävs för att hålla produkten på svenska marknaden.

4.8 Samlad bild av förutsättningar för antibiotika på den svenska marknaden

För att kunna utforma åtgärder som stärker tillgången till äldre antibiotika är det centralt att förstå vad antibiotikamarknadens utveckling har inneburit för tillgången till antibiotika. Målet är att resultatet från kartläggningen i kapitel 4 ska kunna användas för att utforma ändamålsenliga åtgärder för att stärka tillgång till äldre antibiotika.

Global och nationell försäljningsstatistik visar att antibiotika har varit ett affärsområde med sjunkande volymer under lång tid och enligt företagsutlåtanden en låg eller minskande lönsamhet. Utöver en krympande marknad är de antibiotika som används oftast i Sverige annorlunda mot storsäljarna i övriga delar av världen, men med relativt stora likheter mellan Sverige och andra länder i Norden.

Försäljningsdata från Sverige under perioden 2010 till 2021 visar att även om vissa antibiotika försvunnit så har användningen av olika antibiotika som helhet ökat något. Det gäller oavsett om extempore och licenser inkluderas eller exkluderas. Det trots att antalet sålda förpackningar under perioden minskat, framför allt de antibiotika som förskrivs på recept inom öppenvården. Sammantaget innebär det lägre intäkter för företagen som säljer antibiotika. De produkter som har försvunnit från den svenska marknaden 2010–2021 har inte haft ett väsentligt lägre pris per förpackning än de som kvarstår.

I tidigare regeringsuppdrag kring antibiotika konstaterades att sannolikheten för att en antibiotikaprodukt ska försvinna från den svenska marknaden ökar om omsättningen för gruppen på substans-form-styrka-nivån understiger en miljon kronor under ett år. Under perioden har allt fler grupper, både på substans och substans-form-nivån, fått en lägre årlig omsättning. Det talar för en ökande risk att produkter som finns på svenska marknaden kan försvinna i framtiden.

Det förekommer rest- och bristsituationer för antibiotika i Sverige. I vissa fall kan problemen lösas med hjälp av att välja annan förpackningsstorlek och/eller styrka men ibland blir lösningen att använda ett antibiotikum med bredare spektrum, vilket bidrar till ökad antibiotikaresistens. Bristssituationer vid fall med multiresistens bakteriella infektioner är allvarliga eftersom det innebär fortsatt smittspridning och att det finns få eller inga behandlingsalternativ. Åtgärder och arbete som förebygger rest- och bristsituationer behövs för att Sverige ska ha fortsatt låg antibiotikaresistens och undvika att patienter i framtiden riskerar att bli utan adekvat behandling.

I Sverige finns olika marknadsförutsättningar för antibiotika beroende på om de används inom öppen- eller slutenvården. Eftersom det är olika regelverk som styr de två delmarknaderna är det viktigt att åtgärder som inriktar sig till att öka lönsamhet för antibiotikaprodukter anpassas på ett ändamålsenligt sätt. De olika regelverken anger även vem som kan påverka prissättningen av antibiotika; för öppenvården är det TLV:s regelverk som sätter ramarna medan det för slutenvården är regionernas upphandlingar.

Under 2021 såldes det 3,6 miljoner antibiotikaförpackningar inom öppenvården och en miljon inom slutenvården. Vid jämförelse av kostnad per DDD så ligger den betydligt högre inom slutenvården. Under perioden 2010 till 2021 har kostnaden per DDD varit konstant inom öppenvården men varierat inom slutenvården – efter en tidigare nedgång så ses en ökning sedan 2017.

Majoriteten av de antibiotika som används inom öppenvården finns inom periodens vara-systemet och har därmed begränsningar i att kunna höja priser. Systemets påverkan syns då det genomsnittliga förpackningspriset för antibiotika inom periodens vara-systemet är lägre än för antibiotika som inte är med i periodens vara-systemet.

De företag som säljer antibiotika på den svenska marknaden är en heterogen grupp av stora internationella bolag, mellanstora och mindre nischade bolag. Det finns vissa globala läkemedelsföretag som tillhandahåller antibiotika i Sverige men de utgör en mindre andel. Periodens vara-systemet uppfattas som ett lätt och transparent system som sänker tröskeln för tillträde och det finns förhållandevis många aktörer trots en begränsad marknadsstorlek.

I de företagsintervjuer som genomförts med ett urval av företag som verkar på den svenska marknaden konstateras att antibiotika överlag är en oattraktiv marknad med minskande försäljningsvolym och låga marginaler. Periodens vara-systemet ses som en tröskelsänkare för att komma in på den svenska marknaden men bättre försäljningsstatistik, speciellt för licensförsäljning, skulle underlätta.

Eftersom det regulatoriska godkännandet för många antibiotikasubstanser bygger på gamla registreringsfiler är det svårt att lansera ett gammalt antibiotikum på tillgängliga underlag trots omfattande erfarenhet av att använda substansen. I de fall som antibiotika upphandlas kan ett hinder vara för kort tid mellan tilldelningsbeslut och upphandlingens ikraftträdande.

Företag har framfört att ett övervägande om att sluta sälja ett antibiotikum handlar om kommersiella anledningar eller för att det är svårt med stabila leveranser från underleverantörer på samma sätt som för andra läkemedel. Orsaker till lägre lönsamhet är till exempel minskande volymer och en ökande obalans mellan intäkter och regulatoriska, produktions-, leverans- och lagerhållningskostnader. Det kan också vara så att osäkerheter i försäljningsvolymen, till exempel i en upphandling som inte har en garanterad lägsta orderkvantitet, gör att företagen väljer att lämna marknaden.

Sammanfattningsvis har användningen av olika antibiotika på den svenska marknaden ökat något under perioden 2010 till 2021 – trots minskad försäljning. Flera antibiotika har idag en omsättning i de lägre försäljningsintervallen, vilket i förlängningen ökar risken för att de försvinner. Så trots att användningen av olika antibiotika tenderar att ha förbättrats något, så visar de övergripande marknadstrenderna på ett behov av att se över de ekonomiska incitamenten för att tillhandahålla antibiotika på den svenska marknaden.

De marknadsanalyser som beskrivs i det här kapitlet är viktiga att ha med sig när olika åtgärder föreslås, speciellt eftersom olika regelverk styr tillgången till antibiotika i öppen- och slutenvården. Olika åtgärder kommer att behövas beroende på om de syftar till att lösa utmaningar kopplade till minskad försäljning, tillfälliga bristsituationer eller om det inte finns en marknadsförd produkt som är kliniskt värdefull. Staten behöver agera tidigt och tydligt mot marknaden för att företagen ska marknadsföra antibiotika i Sverige, särskilt med tanke på att det kan vara svårt och potentiellt kostsamt att få tillbaka produkter när de väl avregistrerats.

5 Analys av möjliga regulatoriska lättnader

Under de intervjuer som genomfördes ombads läkemedelsföretagen att lyfta idéer och önskemål om åtgärder som skulle underlätta för dem att få eller behålla försäljningstillstånd för antibiotika på den svenska marknaden. Företagen ombads också i förekommande fall dela med sig av erfarenheter från andra länder som skulle kunna ha bäring på den svenska marknaden. Förslagen syftar till att minska administrativa kostnader för företag med låg lönsamhet och låg personaltäthet, öka flexibiliteten samt tillgängligheten på den svenska marknaden.

För att utreda om förslagen från intervjuerna är möjliga att genomföra idag med stöd av nuvarande lagstiftning kopplades experter inom Läkemedelsverket in. Här följer en sammanställning över företagens förslag samt Läkemedelsverkets svar.

5.1 Möjlighet att ansöka om försäljningstillstånd för antibiotikaprodukter med äldre dokumentation

De flesta äldre antibiotika är registrerade före 1980 med dokumentation som inte uppfyller dagens krav. I de fall då hälso- och sjukvården har behov utifrån ändrat resistensläge att få tillgång till antibiotika efterfrågas möjligheten att registrera en antibiotikaprodukt med äldre dokumentation utan krav på komplettering av dokumentationen.

Läkemedelsverkets svar

Enligt den svenska läkemedelslagstiftningen⁵¹, ⁵² finns möjlighet att ansöka om försäljningstillstånd för antibiotikaprodukt med äldre dokumentation. Avgörande för val av procedur är om antibiotikaprodukten finns registrerad inom EU eller ej.

Om en äldre antibiotikaprodukt redan är godkänd via den nationella proceduren i ett annat EES-land kan det landet tillfrågas att agera så kallat referensland i en procedur för ömsesidigt erkännande för att få försäljningstillstånd för produkten i Sverige. Om dokumentationen för produkten inte motsvarar gällande lagkrav för att få ett försäljningstillstånd genomför Läkemedelsverket en utredning av hälso- och sjukvårdens behov av produkten för att därefter ta beslut om dokumentationen kan accepteras.

Läkemedelsverket kan även be företaget att åta sig att skicka in resterande dokumentation i efterhand. Viktigt är att läkemedelsföretaget har diskussion med Läkemedelsverket och tilltänkt referensland innan ansökan skickas in för att klargöra vilka förutsättningar som gäller.

⁵¹ Läkemedelslagen (2015:315)

⁵² Läkemedelsförordningen (2015:458)

För att ansöka om försäljningstillstånd för en antibiotikaprodukt i Sverige som inte tidigare är registrerad inom EES behöver läkemedelsföretaget skicka in en ansökan enligt exempelvis den nationella proceduren. Dokumentationen måste motsvara gällande lagkrav.

5.2 Möjlighet att registrera en antibiotikaprodukt via en snabbare godkännandeprocess

Vid resistensutveckling eller produktionsproblem hos ansvarig tillverkare (exempelvis brand i fabrik) skulle risken för bristsituation minska och tillgängligheten till antibiotika öka om det finns möjlighet att registrera ett antibiotikum via en snabbare godkännandeprocess.

Läkemedelsverkets svar

Enligt den svenska läkemedelslagstiftningen finns möjlighet för Läkemedelsverket att vid stort behov för folkhälsan, när inga behandlingsalternativ finns tillgängliga (så kallad unmet need), föreslå en godkännandeprocess enligt den ömsesidiga proceduren, men enligt förkortad tidtabell, en så kallad dag-noll procedur där Sverige har rollen som CMS (se avsnitt 5.1).

Antibiotika och vacciner är läkemedel som i det enskilda fallet uppfyller unmet need. Under Covid-19 pandemin fanns behov av att snabbt få läkemedel godkända och tillgängliga för svenska patienter (dexametason).

Även vid bristsituationer används den här regulatoriska vägen och har bidragit till att snabbt godkänna antibiotika för den svenska marknaden. Ett exempel när Läkemedelsverket beslutade om att använda dag-noll procedur för antibiotikaprodukt med äldre dokumentation vid bristsituation var våren 2021 då Ery-Max kapslar slutade tillhandahållas. Då användes dag-noll proceduren för att snabbt få Abbotycin (tablett, 250 mg) registrerad och godkänd som en alternativ läkemedelsprodukt. Det visade sig dock att läkemedelsföretaget som har försäljningstillstånd för Abbotycin hade svårigheter att tillhandahålla produkten och sedan början av 2022 ersätts produkten med dispensgodkända förpackningar. Restsituationen för Abbotycin sträcker sig till mars 2023.

En dag-noll procedur startar när ansökan om försäljningstillstånd för läkemedel inkommit till Läkemedelsverket med en valideringsfas som pågår 14 dagar. När valideringen är klar övergår proceduren direkt i nationell fas som pågår i 30 dagar. Då granskar Läkemedelsverket den svenska produktinformationen i ansökan det vill säga produktresumé, bipacksedel samt märkning av förpackningen. Förutsättningen är att all dokumentation som krävs för bedömning är tillgänglig under valideringsfasen. Förslag på svensk produktinformation kan dock inkomma först när den nationella fasen börjar.

Både valideringsfasen och den nationella fasen löper enligt samma tidsperiod som för en ansökan enligt normal tidtabell. Om det finns frågor som behöver redas ut kan respektive fas förlängas. Om allt är i sin ordning kan läkemedelsföretaget få

godkänt för den nya produkten 44 dagar efter det att ansökan inkommit till Läkemedelsverket.

5.3 Möjlighet att ha en antibiotikaprodukt registrerad i Sverige utan krav att tillhandahålla produkten

Om en antibiotikaprodukt avregistreras i Sverige är det förknippat med stora investeringar, regulatorisk administration och utredning av Läkemedelsverket innan produkten är registrerad och tillgänglig på marknaden igen. Att ha en antibiotikaprodukt registrerad i Sverige, utan krav på att den finns tillgänglig för beställning under perioder då efterfrågan är låg, skulle underlätta för läkemedelsföretagen att snabbt återintroducera produkten på marknaden när efterfrågan ökar.

Läkemedelsverkets svar

Enligt gällande svensk tolkning av lagstiftningen kopplat till Sunset clause behöver läkemedelsföretaget inte längre ansöka om undantag för att behålla en antibiotikaprodukt registrerad på den svenska marknaden, trots att den inte tillhandahållits på marknaden under tre år. Det gör att läkemedelsföretaget kan behålla försäljningstillståndet utan krav på att produkten ska finnas till försäljning samtidigt som företaget snabbt kan tillhandahålla produkten när behovet ändras. En förutsättning är dock att årsavgiften betalas in.

En årsavgift som kommer in i tid betraktas som en anmälan om avsikten att sälja läkemedlet i Sverige. Anmälan om försäljningsinformation för läkemedel måste dock göras. Informationen ska skickas in till Läkemedelsverket två månader innan försäljning av läkemedlet upphör respektive påbörjas. Ansökningsblankett finns publicerad på Läkemedelsverkets webbplats.

5.4 Möjlighet att ansöka om gemensam ytterförpackning för nordiska länder

För smalspektrumantibiotika som enbart används inom Norden är små försäljningsvolymerna och problem vid ompackning vid försäljning i annat nordiskt land omständigheter som kan bidra till att antibiotika avregistreras. Möjlighet till gemensamma ytterförpackningar för antibiotika inom Norden skulle öka tillverkningsvolymerna för den enskilda förpackningen, omfördelning av antibiotika mellan de nordiska länderna blir enklare och den regulatoriska administrationen för läkemedelsföretaget skulle minska.

Läkemedelsverkets svar

Om anmälan om restsituation inkommit till Läkemedelsverket och brist föreligger utan tillgång till jämförbara produkter kan läkemedelsföretag enligt gällande lagstiftning^{53 54} ansöka om dispens och få godkänt för förpackningar med andra

⁵³ Läkemedelslagen (2015:315)

⁵⁴ Förordningen om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel (2010:1167)

språk än svenska, förutsatt att förpackningen märks med texten ”Dispens om svensk bipacksedel”.

En dispens är ett tillfälligt tillstånd för att sälja en läkemedelsförpackning som inte möter kraven i Läkemedelsverkets föreskrifter om märkning och bipacksedlar för humanläkemedel.⁵⁵ Läkemedelsverket kan endast besluta om dispens nationellt för Sverige.

Flera språk på förpackningen kan accepteras om utrymme finns och läsbarheten inte försämras. Information för märkning och bipacksedel ska vara identisk på samtliga språk.⁵⁶ Läkemedelsföretagen har idag möjlighet att ansöka om att harmonisera produktinformationen mellan de nordiska länderna för nationellt godkända produkter i ömsesidig procedur (typ II workshoring) vilket klart underlättar för flerspråkiga förpackningar.

5.5 Möjlighet för gemensam bipacksedel med flera språk inom Norden

Gemensam bipacksedel för en antibiotikaprodukt som används inom Norden är en möjlighet för företag att minska den regulatoriska administrationen, tillverka större volymer av en enskild förpackningsstorlek samt underlätta omfördelning av antibiotika mellan de nordiska länderna.

Läkemedelsverkets svar

Enligt den svenska läkemedelslagstiftningen har läkemedelsföretagen möjlighet att ansöka om flerspråkig förpackning för sin antibiotikaprodukt hos Läkemedelsverket. Förpackningen innehåller därmed bipacksedlar på de språk där antibiotikaprodukten marknadsförs. Viktigt är att informationen är identisk på alla språk.

Läkemedelsföretagen har möjlighet att ansöka om att harmonisera produktinformationen mellan de nordiska länderna för nationellt godkända produkter i ömsesidig procedur (typ II workshoring) vilket underlättar för flerspråkiga förpackningar.

5.6 Möjliga lättnader av de regulatoriska avgifterna

För läkemedelsföretag som tillhandahåller äldre antibiotika på den svenska marknaden är regulatoriska avgifter betydande. Lägre regulatoriska avgifter skulle kunna bidra till att läkemedelsföretag får bättre ekonomiska förutsättningar vilket i sin tur ökar möjligheterna för fortsatt tillgång till antibiotikaprodukter.

⁵⁵ Läkemedelsverkets föreskrifter (HSLF-FS 2021:96) om märkning och bipacksedlar för humanläkemedel, www.lakemedelsverket.se/4afff9/globalassets/dokument/lagar-och-regler/hslf-fs/hslf-fs-2021-96.pdf

⁵⁶ Läkemedelsverket (2019, uppdaterad 2022), Att utforma märkning på förpackning, www.lakemedelsverket.se/sv/tillstand-godkannande-och-kontroll/forsaljningstillstand/produktinformation/att-utforma-markning

Läkemedelsverkets svar

Läkemedelsverkets verksamhet är till största delen avgiftsfinansierad. I Läkemedelslagen (2015:315) samt förordningen om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel (2010:1167) framgår att Läkemedelsverket får ta ut ansöknings-, års- och tilläggsavgifter.

Enligt förordningen om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel har läkemedelsföretag möjlighet att ansöka om nedsättning eller återbetalning av ovan nämnda avgifter. En sådan ansökan kan beviljas endast om det finns särskilda skäl såsom om läkemedlet kan förväntas ha stor betydelse för folkhälsan, men där lönsamheten beräknas bli låg. Ansökan från läkemedelsföretaget ska därför uppge de särskilda skäl som motiverar en nedsättning eller återbetalning av avgiften i det enskilda fallet. Det kan konstateras att många av de äldre antibiotikaprodukterna skulle kunna uppfylla de särskilda skälen.

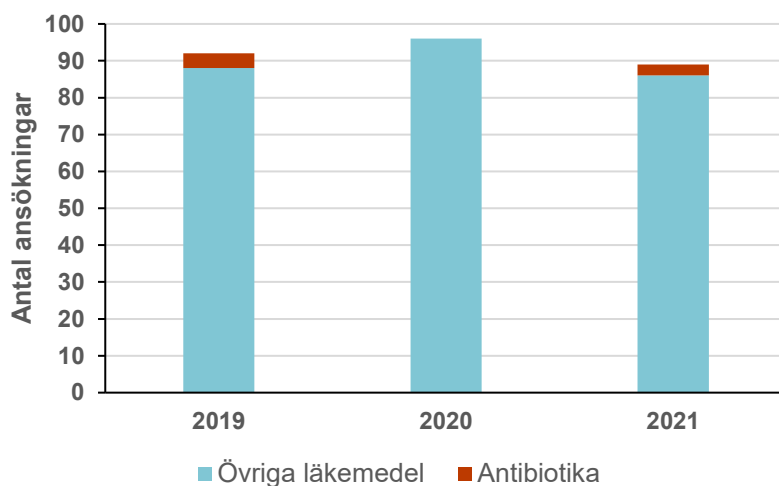
Storleken på ansökningsavgiften för försäljningstillstånd och ändringar varierar bland annat beroende på inom vilken regulatorisk procedur som ansökan avser. Läkemedelsföretagen betalar även en årsavgift för de läkemedel som företaget har registrerat på den svenska marknaden. Aktuella avgifter för respektive regulatorisk process finns publicerade på Läkemedelsverkets webbsida.

Ansökan om reduktion av årsavgiften ska göras på särskild blankett och vara Läkemedelsverket tillhanda senast den 31 oktober året innan den kommande årsavgiften börjar gälla, så att Läkemedelsverket ska kunna pröva ansökan före fakturering av årsavgifterna. Information och blankett för ansökan om avgiftsreduktion alternativt befrielse för årsavgift och ansökningsavgift för tillstånd finns på Läkemedelsverkets webbsida.⁵⁷

Figur 26 visar att under 2021 inkom 89 ansökningar om nedsättning eller återbetalning av avgift till Läkemedelsverket. Endast 3 procent av ansökningarna var för antibiotika.

⁵⁷ Läkemedelsverket, Blankett för ansökan om nedsättning eller befrielse från årsavgift, www.lakemedelsverket.se/sv/blanketter/ansokan-om-nedsattning-eller-befrielse-fran-arsavgift-for-godkanda-lakemedel-i-sverige (hämtad 2022-11-01)

Figur 26. Ansökningar om reduktion av årsavgift till Läkemedelsverket



Källa: Läkemedelsverket

Statistiken visar att det är få av de läkemedelsföretag som tillhandahåller äldre antibiotika som ansöker om nedsättning eller återbetalning av årsavgiften trots behov av bättre ekonomiska förutsättningar.

Anledningen bakom få ansökningar kan vara att läkemedelsföretagen inte har möjlighet att allokera personalresurser som kan ansöka om nedsättning eller återbetalning av avgifter för produkter med lönsamhetsproblem samt att informationen på Läkemedelsverkets webbsida inte är tillräckligt tydlig.

5.7 Möjlighet att ta del av statistik om licensförskrivning i Sverige?

Tillgång till statistik över vilka antibiotika som förskrivs på licens i Sverige skulle underlätta för läkemedelsföretag att avgöra om det skulle finnas ekonomiska förutsättningar att registrera en antibiotikaprodukt i Sverige.

Läkemedelsverkets svar

Alla läkemedel och de förbrukningsartiklar och livsmedel som ingår i högkostnadsskyddet måste vara registrerade i VARA för att vården och apoteken ska kunna skriva ut och expediera dem. VARA är ett nationellt produkt- och artikelregister. Informationen i VARA hämtas från LiiV, TLV och andra aktörer. Informationen kvalitetssäkras både automatiskt och manuellt av E-hälsomyndigheten, därefter publiceras den på E-hälsomyndighetens webbsida⁵⁸.

På E-hälsomyndighetens webbsida kan den som är intresserad söka vilka antibiotika som förskrivs på licens. Genom att söka på ATC-kod för antibiotika (exempelvis J01) och licensförskrivning är det möjligt att få tillgång till en aktuell

⁵⁸ E-hälsomyndigheten, VARA, <https://vara.ehalsomyndigheten.se/vara-web/> (hämtad 2022-11-02)

lista. Dock finns inte tillgång till antalet förpackningar som förskrivs för respektive licensförskriven antibiotikaprodukt.

Regeringen tillsatte 2021 en särskild utredare som fick i uppdrag att undersöka vad som behövs för att skapa en långsiktig och hållbar reglering för att lämna ut försäljningsstatistik för läkemedel. Detta sedan E-hälsomyndigheten och Socialstyrelsen begränsat myndigheternas utlämnande av försäljningsstatistik. Uppdraget redovisas senast 30 december 2022.^{59, 60}

⁵⁹ Regeringen (2021), Ändamålsenligt utlämnande av läkemedelsstatistik, www.regeringen.se/rattsliga-dokument/kommittedirektiv/2021/02/dir.-202112/

⁶⁰ Regeringen (2022), Tilläggsdirektiv till Läkemedelsstatistikutredningen www.regeringen.se/rattsliga-dokument/kommittedirektiv/2022/05/dir.-202246/

6 Prissättning av antibiotika

Läkemedel prissätts på olika sätt beroende på flera faktorer, bland annat om de är avsedda att förskrivas inom läkemedelsförmånerna och expedieras på apotek eller om de är avsedda att rekvireras för användning inom slutenvård. Det finns idag inga särskilda bestämmelser om prissättning av antibiotika utan dessa prissätts på samma sätt som andra läkemedel.

För att omfattas av läkemedelsförmånerna ansöker läkemedelsföretag om pris och subvention till TLV där beslut fattas utifrån en sammanvägning av den etiska plattformens principer om människovärde, behov, solidaritet och kostnadseffektivitet. När ett läkemedel väl ingår i läkemedelsförmånerna finns det regler för hur priserna kan sänkas och höjas.

Nedan beskrivs inledningsvis regelverket för pris och subvention av läkemedel som expedieras via öppenvårdsapotek. Därefter redovisas hur prissättningen av läkemedel sker inom slutenvården.

6.1 Pris och subvention av läkemedel inom läkemedelsförmånerna

I lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) finns bestämmelser om läkemedelsförmåner, prisreglering av läkemedel och andra varor, utbyte av läkemedel och därmed sammanhängande frågor.

6.1.1 Tillämpning av 15 § förmånslagen

En förutsättning för att ett receptbelagt läkemedel ska kunna omfattas av läkemedelsförmånerna är att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter. Det ska inte heller finnas andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

I 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen anges att målet för hälso- och sjukvården är en god hälsa och en vård på lika villkor för hela befolkningen, att vården ska visa respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, samt att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården. Genom den bestämmelsen har den etiska plattformen för prioritering i svensk hälso- och sjukvård lagfästs.

Vid beslut om pris och subvention ska TLV göra en samlad bedömning med utgångspunkt i tre principer som utgör den etiska plattformen, nämligen

- *människovärdesprincipen*, som innebär att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet,
- *behovs- och solidaritetsprincipen*, som innebär att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården, och
- *kostnadseffektivitetsprincipen* som innebär att en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet, bör eftersträvas vid val mellan olika verksamheter och åtgärder.

6.1.2 Äldre läkemedel inom läkemedelsförmånerna

Förmånslagen trädde i kraft 2002. Många antibiotika är äldre läkemedel som inkluderades i läkemedelsförmånerna med stöd av övergångsbestämmelser. Övergångsbestämmelserna innebär att de receptbelagda läkemedel som Riksförsäkringsverket hade fastställt försäljningspris för, enligt den äldre lagen per automatik ingår i läkemedelsförmånerna⁶¹. Det innebär att dessa antibiotika aldrig har prövats mot 15 § i förmånslagen och har därför inte ett värdebaserat pris.

De läkemedel som är beslutade som utbytbara av Läkemedelsverket och har generisk konkurrens ingår i periodens vara-systemet (finns närmare beskrivet i avsnitt 4.5.2). De läkemedel som har funnits en längre tid i läkemedelsförmånerna har genomgått någon eller några av TLV:s prisregleringar för läkemedel inom läkemedelsförmånerna.

För de läkemedel som inte omfattas av läkemedelsförmånerna råder fri prissättning.

6.1.3 Ansökan om pris och subvention

För att ett läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna måste företaget som marknadsför läkemedlet i Sverige ansöka till TLV om pris och subvention. Ansökningar som gäller läkemedel vars aktiva substans och beredningsform redan ingår i läkemedelsförmånerna (till exempel ny generika, nya förpackningar av redan subventionerade läkemedel och nya styrkor av redan subventionerade läkemedel) handläggs i en tremånaderscykel. Kortfattat kan det beskrivas som att pris och subvention beviljas för läkemedel som handläggs i tremånaderscykeln om det ansökta priset är samma eller lägre än motsvarande läkemedel som redan ingår i läkemedelsförmånerna. För läkemedel vars aktiva substans inte ingår i läkemedelsförmånerna sedan tidigare behöver företaget ansöka som ”nytt läkemedel” och lämna in mer underlag till stöd för ansökan.

Nya läkemedel – kliniskt underlag

Läkemedel vars aktiva substans(er) inte ingår i förmånerna innefattar dels originalläkemedel där det inte finns ett läkemedel med samma aktiva substans(er) i förmånerna, dels generiskt läkemedel, parallellimporterade eller parallellistribuerade läkemedel där det inte finns ett läkemedel (original eller

⁶¹ Av punkten 2 till övergångsbestämmelserna till förmånslagen anges att receptbelagda läkemedel och andra varor för vilka Riksförsäkringsverket fastställt försäljningspris enligt den äldre lagen ska ingå i läkemedelsförmånerna.

generiskt) med samma aktiva substans(er) i förmånerna. Det är nämnden för läkemedelsförmåner som beslutar om pris och subvention för nya läkemedel. Det är det ansökande företaget som ska visa att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda.

Tillsammans med ansökan om pris och subvention av ett nytt läkemedel ska företaget enligt 9 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter och allmänna råd (TLVFS 2008:2) om ansökan och beslut om läkemedel och varor som förskrivs i födelsekontrollerande syfte, bland annat bifoga en hälsoekonomisk analys av läkemedlets kostnadseffektivitet, de studier som ligger till grund för den hälsoekonomiska analysen och uppgift om det i Sverige mest relevanta behandlingsalternativet.

Handläggningstiden börjar räknas när TLV bedömer att ansökan är fullständig. Den längsta tillåtna handläggningstiden är 180 dagar⁶².

Om ett företag har ansökt om subvention för ett nytt läkemedel som ersätter ett licensläkemedel, kan företaget ansöka om att läkemedlet ska ingå förmånerna till dess att ansökan har prövats, så kallad tillfällig subvention⁶³. Syftet med tillfällig subvention är att patienter som har stått på behandling med licensläkemedlet inte ska stå utan subventionerad behandling under den tid då företagets ansökan prövas.

6.1.4 Nyansökan för äldre antibiotika vars aktiva substans inte ingår i läkemedelsförmånerna

Om ett läkemedelsföretag önskar ansöka om pris och subvention för ett äldre antibiotikaläkemedel där substansen inte sedan tidigare ingår i läkemedelsförmånerna görs det genom ansökan om nytt läkemedel. Det kan handla om antibiotikaläkemedel som idag förskrivs på licens och som det finns ett stort medicinskt behov av. Det kan både vara antibiotika som tidigare funnits i Sverige men som har försvunnit eller antibiotika som aldrig funnits i Sverige.

Ett läkemedel som innehåller en äldre och beprövad substans som är godkänd sedan lång tid tillbaka, saknar ofta fullständig dokumentation. Det medför utmaningar i utredningen när det inte finns tillräcklig dokumentation av effekten inklusive effekten jämfört med andra liknande behandlingar i de fall sådana finns. I dessa ärenden är det en utmaning för TLV hur rimlig kostnad ska bedömas. I förmånslagen finns endast en bestämmelse, 15 § förmånslagen som anger vilka kriterier som TLV ska ta hänsyn till vid beslut om pris och subvention för ett läkemedel. Det innebär att alla läkemedel ska bedömas utifrån samma kriterier.

Ett sätt att stärka tillgången till äldre antibiotika är att underlätta för företag att registrera, marknadsföra och sälja läkemedel som idag används på licens och som det är en stor efterfrågan på från vården. Som beskrivs i avsnitt 2.6.3 finns det flera

⁶² 9 § Förordning (2002:687) om läkemedelsförmåner m.m.

⁶³ 8–12 §§ Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter (HSLF-FS 2017:29) om licensläkemedel, extemporeläkemedel, lagerberedningar och tillfällig subvention

nackdelar med licensföreskrivning av antibiotika, bland annat kan det ta lång tid innan patienten får det, det innebär mycket administration, det kostar mer och det saknas kostnadskontroll.

För att ha en bättre och säkrare tillgänglighet till de antibiotikaprodukter som idag förskrivs på licens och som sjukvården har ett stort behov av, skulle de behöva vara registrerade och marknadsförda i Sverige. Optimalt skulle de antibiotikaprodukter som används i öppenvården och förskrivs på recept då också ingå i läkemedelsförmånerna. Som beskrivits ovan saknas ofta fullständig dokumentation för den typen av läkemedel och det är då svårt för TLV att bedöma rimlig kostnad. Hur TLV ska bedöma rimlig kostnad för äldre antibiotika är en fråga som behöver utredas och analyseras vidare.

Prissättning av licensläkemedel

För licensläkemedel gäller fri prissättning. Licensläkemedel som förskrivs på recept ingår i läkemedelsförmånerna, utan att villkoren i 15 § förmånslagen är uppfyllda eller utan att ett pris har fastställts, om inte TLV beslutar annat⁶⁴.

Prissättning av extemporeläkemedel

Extemporeläkemedel⁶⁵ ingår i läkemedelsförmånerna under förutsättning att:

- apotekens inköpspris (AIP) beräknas utifrån den prissättningsformel för tillverknings- och tilläggskostnader som TLV har fastställt.

Tillverkningskostnaden för ett extemporeläkemedel är en fast del av kostnaden som framgår av en bilaga till föreskriften. Den andra delen, tilläggskostnaden är en rörlig del som bland annat omfattar kostnader för råvara, förpackningsmaterial, leverans till apotek och särskild analys. Vilka av dessa som läggs till tillverkningskostnaden beror på vilket extemporeläkemedel som tillverkas. Att tillverkningskostnaden är rörlig innebär att det finns utrymme för att justera för eventuella ökade råvarukostnader.

Apotekens försäljningspris (AUP) beräknas genom att handelsmarginalen enligt TLV:s föreskrifter om handelsmarginal för läkemedel läggs till inköpspriset (AIP).

6.2 Prisregleringar inom läkemedelsförmånerna

Nedan ges en sammanfattning av de olika prisregleringar som finns för läkemedel inom läkemedelsförmånerna. Utöver dessa har företagen möjlighet att sänka eller höja sina priser till och med takpris varje månad inför nästa prisperiod.

- Takpriser: Det högsta accepterade priset (AIP/enhet) för läkemedel i en förpackningsstorleksgrupp (en gruppering av förpackningar med läkemedel i samma utbytesgrupp, i jämförbara förpackningsstorlekar, inom vilken utbyte ska göras på öppenvårdsapoteken).

⁶⁴ 3 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter (HSLF-FS 2017:29) om licensläkemedel, extemporeläkemedel, lagerberedningar och tillfällig subvention

⁶⁵ 13–14 §§ Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter (HSLF-FS 2017:29) om licensläkemedel, extemporeläkemedel, lagerberedningar och tillfällig subvention

- Prishöjningar över takpris och för icke utbytbara läkemedel där takpris saknas: Om läkemedlet har takpris men företaget vill höja priset över takpriset eller om läkemedlet saknar takpris och företaget vill höja priset, krävs särskilda skäl och enligt Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om grunder för prishöjningar på läkemedel (LFNAR 2006:1) ska vissa kriterier uppfyllas för att TLV ska godta prishöjningen.
- Prissänkning enligt 15-årsföreskrifterna: TLV sänker priset på vissa läkemedel vars substans och form fick marknadsföringsgodkännande för mer än 15 år sedan, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter och allmänna råd (TLVFS 2014:9) om prissättning av vissa äldre läkemedel. Prissänkningen motsvarar 7,5 procent av det pris som gällde 31 oktober fem år innan det år då beslutsmånaden infaller och är bara aktuell för äldre läkemedel som saknar eller har svag generisk konkurrens. Prisändringen baseras på lagändringar som skedde under 2014 och avsikten är att bidra till en mer kostnadseffektiv läkemedelsanvändning i Sverige.
- Omprövning: TLV kan enligt 10 § förmånslagen ompröva tidigare fattade beslut om subvention för att avgöra om ett läkemedel ska vara kvar i läkemedelsförmånerna eller inte. TLV omprövar subventionen för läkemedel där det finns störst anledning att ifrågasätta om de är ändamålsenliga och om nyttan fortfarande motsvarar priset. En omprövning kan ibland innebära att ett läkemedel utesluts ur läkemedelsförmånerna men oftast fortsätter läkemedlen att subventioneras även efter att de har omprövats, men i vissa fall till ett lägre pris. Inför och under en omprövning för TLV dialog med bland andra regioner, företag och patientföreningar.

6.3 Kartläggning av prisregleringar för antibiotika

Av de prisregleringar som finns har TLV identifierat att det framför allt är takpriser, prishöjningar över takpris och för icke utbytbara läkemedel där takpris saknas samt prissänkning enligt 15-årsföreskrifterna som kan ha störst påverkan på priserna på antibiotika som säljs inom läkemedelsförmånerna. Dessa prisregleringar bedöms därför i förlängningen eventuellt kunna ha påverkan på tillgängligheten till antibiotika inom läkemedelsförmånerna. TLV har därför valt att beskriva och kartlägga dessa prisregleringar närmare nedan.

6.3.1 Takpriser

I 13 § förmånslagen anges att bland annat TLV får initiera fråga om ändring av tidigare fastställt inköpspris och försäljningspris. Av 13 § andra stycket 2 framgår att regeringen eller den myndighet som regeringen bestämmer får meddela föreskrifter om förutsättningar för ändring av priset för ett läkemedel som ingår i förmånerna om det finns läkemedel som är utbytbara mot läkemedlet och som marknadsförs till öppenvårdsapotek i Sverige. Regeringen har vidaredelegerat rätten att meddela föreskrifter till TLV genom 4 b § 2 förordningen (2002:687) om läkemedelsförmåner m.m. Genom bemyndigandet får TLV meddela föreskrifter om förutsättningar för ändring av inköpspris och försäljningspris för läkemedel som är

utbytbara. TLV har med stöd av sitt bemyndigande, beslutat om sådana bestämmelser om prisändringar i Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter och allmänna råd (TLVFS 2009:4) om prissättning av utbytbara läkemedel och utbyte av läkemedel m.m. I 3a-3c §§ i föreskrifterna finns närmare bestämmelser som reglerar hur takpris fastställs.

Det är endast utbytbara läkemedel inom läkemedelsförmånerna som omfattas av takpriser, av det följer att icke utbytbara läkemedel saknar takpris. Takpriser utgör gränsen för hur höga priser (AIP/enhet) som tillåts i den förpackningsstorleksgrupp som läkemedlet tillhör. Det finns olika benämningar på takpriser. Skillnaderna sammanfattas och förklaras i tabell 18.

Tabell 18. Förklaring av benämningar på takpriser

Benämning på takpris	Förklaring	Inom periodens vara-systemet	Utanför periodens vara-systemet
Flytande	Gäller i utbytesgrupper där det inte finns beslut om fastställda takpriser och utgörs av det högsta priset på en förpackning i en förpackningsstorleksgrupp.	Ja	Ja
Initialt	När en ny utbytesgrupp tas med i periodens vara-systemet noteras det högsta priset i aktuella förpackningsstorleksgrupper (oftast original-läkemedlets pris). Det kallas initialt takpris och används till att se om kriterierna för att fastställa ett takpris har uppfyllts och för att beräkna ett nytt takpris utifrån.	Ja	Nej
Fastställt	Beslutas av TLV enligt kriterier som finns i 3 a - 3c §§ TLVFS 2009:4.	Ja	Nej
Omprövning	Från tidigare omprövning och övergångshanteringen till nuvarande regelverk hösten 2011.	Ja	Nej

Innan TLV fastställer takpriser i en utbytesgrupp utgörs taket i varje förpackningsstorleksgrupp av det högsta priset per enhet (till exempel tablett eller milliliter) för en förpackning som finns i förpackningsstorleksgruppen. Det kallas flytande takpris. Om priset på den förpackningen sänks, följer det flytande takpriset med.

När generisk konkurrens uppstår och läkemedlen tas med i periodens vara-systemet kan priserna sjunka till den nivå som gör att TLV kan besluta om att fastställa takpriser. Syftet med att fastställa takpriser är att uppnå jämnare och lägre priser på utbytbara läkemedel och en mer kostnadseffektiv läkemedelsanvändning.

TLV fastställer endast takpriser i de utbytesgrupper där generisk konkurrens förekommer. Det kan ta olika lång tid från att ny generisk konkurrens uppstår till att takpris kan fastställas beroende på hur förutsättningarna för konkurrensen ser ut i utbytesgrupperna. I de fall kriterierna för att fastställa takpris inte är uppfyllda kvarstår takpriset som flytande.

Kriterierna för att fastställa takpris är följande:

1. Priset per enhet för någon förpackning i utbytesgruppen ska ha sjunkit till under 30 procent av det pris som var det högsta priset i dess förpackningsstorleksgrupp när generisk konkurrens uppstod och,
2. generiskt utbytbara läkemedel ska ha funnits på marknaden och sålts under minst fyra månader.

När kriterierna är uppfyllda fastställs takpriser normalt till 35 procent av det initiala takpriset. TLV kan med stöd av 3 b § TLVFS 2009:4 besluta om att annat takpris ska gälla än det som följer enligt 3–3 a §§. TLV kan även i övrigt fatta beslut om takpris för viss förpackningsstorleksgrupp.

TLV har fastställt takpris enligt de ovan nämnda kriterierna för att fastställa takpris sedan oktober 2011. Tillgången till parallellimporterade och paralleldistribuerade läkemedel kan variera över tid och för att undvika att tillfälliga leverantörer kommer in och sänker takpriserna så tas parallellimporterade eller paralleldistribuerade varor inte med vid bedömningen av vilken förpackning som uppfyllt kriterierna för fastställande av takpris, såvida inte utbytesgruppen enbart består av originalläkemedel och ett annat läkemedels (till exempel generikas) parallell.

Resultat av kartläggning av takpriser för antibiotika:

I början av 2022 fanns totalt cirka 3 500 förpackningsstorleksgrupper med flytande, fastställda eller omprövningstakpriser inom läkemedelsförmånerna. Strax under hälften av dessa ingår i periodens vara-systemet.

Antibiotika ingår i totalt 147 förpackningsstorleksgrupper, varav 115 finns på periodens vara-listan i februari 2022. Motsvarande uppgift för övriga läkemedel är totalt 3 341 förpackningsstorleksgrupper, varav 1 571 finns på periodens vara-listan. Fördelning mellan fastställda, flytande och omprövningstakpriser framgår av tabell 19 nedan.

Tabell 19. Översikt förpackningsstorleksgrupper inom läkemedelsförmånerna uppdelade på antibiotika och övriga läkemedel, februari 2022

Förpackningsstorleksgrupper	Antibiotika	Övriga läkemedel	Totalt
Inom läkemedelsförmånerna	147	3341	3488
Varav på periodens vara-listan	115	1571	1686
varav fastställda takpriser	65	836	901
flytande takpriser	50	515	565
Omprövningstakpris		220	220

Källa: TLV analys

Utbytbara antibiotikaförpackningar har en liknande fördelning mellan flytande och fastställda takpriser som övriga utbytbara läkemedel. Drygt hälften av antibiotikaförpackningarna i periodens vara-systemet har fastställda takpriser. Merparten av de antibiotika som ges i andra former än tablett och kapsel ingår inte i

det generiska utbytet och saknar därmed fastställda takpriser, till exempel granulat till oral suspension och pulver till injektions- och infusionsvätska. Det finns 32 förpackningsstorleksgrupper med antibiotika som är utbytbara men som inte ingår i periodens vara-systemet. Det finns 72 förpackningar med antibiotika som inte är utbytbara mot något annat läkemedel.

Nivån på de fastställda takpriserna

De fastställda takpriserna för antibiotika har i högre grad än för andra läkemedel fastställts till en nivå, över 35 procent av initialt takpris med stöd av 3 b §. Antalet förpackningsstorleksgrupper med fastställda takpriser är dock betydligt färre än övriga läkemedel, vilket gör att resultaten ska tolkas med viss försiktighet. Av de 65 förpackningsstorleksgrupper med fastställt takpris som innehåller antibiotika har 42 grupper, motsvarande 65 procent, ett högre fastställt takpris än 35 procent av initialt takpris.

Tabell 20. Fastställda takpriser inom periodens vara-systemet uppdelat på antibiotika och övriga läkemedel

Procent av initialt takpris	Antibiotika	Andel	Övriga läkemedel	Andel
Under 35 procent ⁶⁶	2	3%	42	5%
35 procent	21	32%	506	61%
Över 35 procent ⁶⁷	42	65%	288	34%
Summa	65		836	

Källa: TLV analys

Genomsnittspris för takpriser

Det genomsnittliga takpriset för antibiotika med fastställt takpris inom periodens vara-systemet är 3,97 kronor per enhet i genomsnitt (median). Motsvarande genomsnittliga fastställda takpris för övriga läkemedel är cirka 4,54 kronor, vilket är 14 procent högre jämfört med antibiotika. Det genomsnittliga priset per enhet för flytande takpriser är däremot högre för antibiotika än för övriga läkemedel inom periodens vara-systemet; 2,80 jämfört med 2,28 kronor, vilket är 19 procent lägre jämfört med antibiotika.

⁶⁶ De förpackningsstorleksgrupper som har fastställda takpriser under 35 procent av initialt takpris, fastställdes i oktober 2011 i övergångshanteringen till dagens regelverk.

⁶⁷ Från att takprisregelverket i Föreskrift om prissättning av utbytbara läkemedel och utbyte av läkemedel m.m. började gälla 1 oktober 2011 fram till 2017 gjordes undantag från den 65-procentiga sänkningen för vissa utbytesgrupper där TLV tog hänsyn till behov av bland annat sortimentsbredd, exempelvis för utbytesgrupper innehållande antibiotika.

Tabell 21. Genomsnittspris för takpriser, antibiotika, åren 2011 - 2021

Takpris	På periodens vara-listan	Medianpris per enhet (kr)	Antal förpackningsstorleksgrupper
Fastställt	Ja	3,97	65
Flytande	Ja	2,80	50
Flytande	Nej	4,07	32

Källa: TLV analys

Tabell 22. Genomsnittspris för takpriser, övriga läkemedel, åren 2011 - 2021

Takpris	På periodens vara-lista	Medianpris per enhet (kr)	Antal förpackningsstorleksgrupper
Fastställt	Ja	4,54	838
Flytande	Ja	2,28	515
Omprovning	Ja	1,25	220
Fastställt	Nej	1,56	9
Flytande	Nej	18,48	1730
Omprovning	Nej	2,13	29

Källa: TLV analys

Tidpunkter för fastställda takpriser

Majoriteten av de fastställda takpriserna för antibiotika, knappt 70 procent, som ingår i periodens vara-systemet beslutades år 2011.⁶⁸

Tabell 23. Beslutsår för fastställande av takpriser för antibiotika, förpackningsstorleksgrupper, inom periodens vara-systemet

	Fastställt takpris, antal förpackningsstorleksgrupper	Andel av totalt antal förpackningsstorleksgrupper
2011	45	69%
2012	0	0%
2013	2	3%
2014	0	0%
2015	6	9%
2016	2	3%
2017	8	12%
2018	0	0%
2019	2	3%
2020	0	0%
2021	0	0%
	65	100%

Källa: TLV analys

⁶⁸ I samband med övergångshanteringen till nuvarande regelverk, förskrift TLVFS 2011:4

Priser för antibiotika och övriga läkemedel i förhållande till takpriser

TLV har analyserat apotekens inköpspris (AIP) för antibiotika och övriga läkemedel inom periodens vara-systemet i förhållande till takpriser för respektive förpackningsstorleksgrupp.

Den analyserade tidsperioden är från och med januari 2018 till och med april 2022. I urvalet har fastställt, flytande och omprövningstakpris tagits med samt alla varor inom periodens vara-systemet. Resultaten redovisas för antibiotika och övriga läkemedel uppdelat på fyra kategorier baserat på hur nära AIP per enhet är takpriset; på takpris (99–100 procent)⁶⁹, nära takpris (95–99 procent), under takpris (50–95 procent) och långt under takpris (0–50 procent) och är viktat efter volym (antal sålda förpackningar).

Analysen visar att AIP är närmare takpris för antibiotika än för övriga läkemedel. Större andel av förpackningarna är på takpris och mindre andel långt under takpris för antibiotika än för övriga läkemedel, som syns i figur 27 där den röda delen av stapeln är större och den mörkgröna delen av stapeln mindre för antibiotika än för övriga läkemedel. Notera att antalet förpackningsstorleksgrupper är färre för antibiotika än för övriga läkemedel och att det har varit en generell prispress på utbytbara läkemedel under pandemiåren 2020 och 2021.

Figur 27. Apotekens inköpspris i relation till takpris i respektive förpackningsstorleksgrupp för antibiotika jämfört med övriga läkemedel viktat mot antal sålda förpackningar⁷⁰



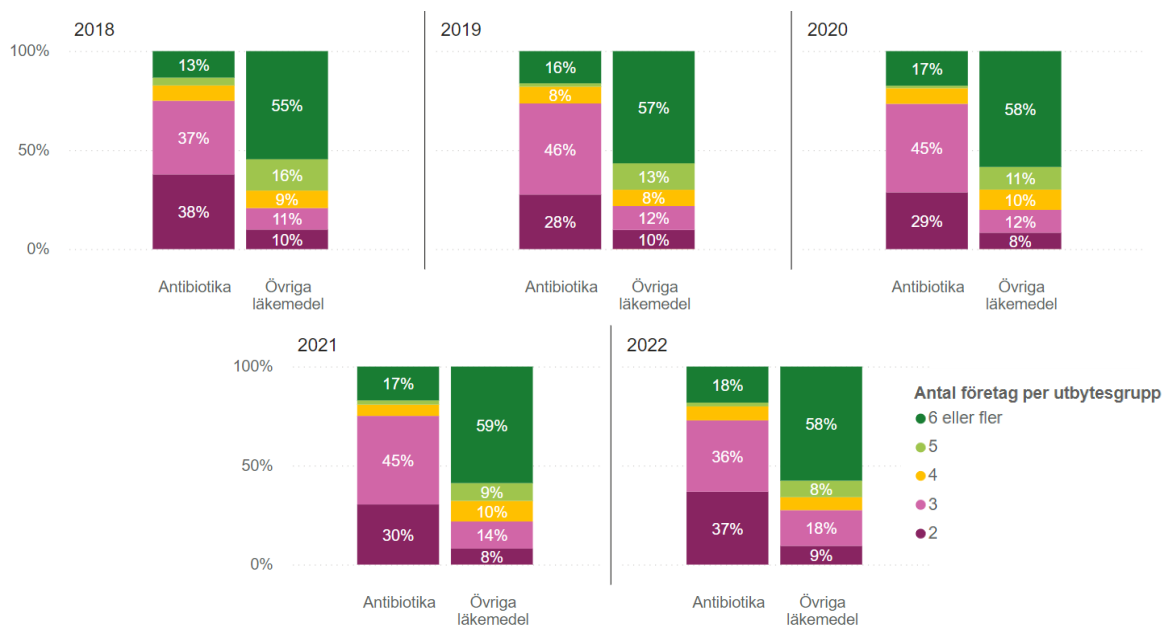
Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

⁶⁹ Kategorin *på takpris* ska läsas som att apotekets inköpspris (AIP) ligger inom en procentenhet från det fastställda takpriset den aktuella månaden, medan kategorin *nära takpris* ska läsas som att AIP ligger i intervallet 95 till 99 procent av det fastställda takpriset.

⁷⁰ Vid framtagande av dessa siffror har hänsyn ej tagits till slutförsäljning. Om hänsyn tas till slutförsäljning i framtida analyser kan siffrorna förändras. Även med slutförsäljning medräknat väntas dock stora skillnader i staplarna mellan antibiotika och övriga läkemedel.

I figur 28 visas hur många läkemedelsföretag som finns i respektive utbytesgrupp för de förpackningar som har sålts med antibiotika respektive övriga läkemedel. Figuren ska tolkas som att för till exempel 2019 tillhörde 28 procent av de antibiotikaförpackningar som såldes en utbytesgrupp med två läkemedelsföretag. Som synes finns det generellt färre läkemedelsföretag i utbytesgrupperna för antibiotika än för övriga läkemedel.

Figur 28. Antal läkemedelsföretag inom varje utbytesgrupp viktat mot antal sålda förpackningar



Källa: E-hälsomyndigheten, TLV analys

Slutsatser från kartläggningen av takpriser

En slutsats från analysen är att priserna inom majoriteten av de förpackningsstorleksgrupper för övriga läkemedel som säljs inom periodens varusystemet är under 95 procent av takpriset, vilket indikerar att det både finns konkurrens och utrymme för att möta den kostnadsutveckling som nu sker på nationell och global nivå. Analysen visar att för majoriteten av de antibiotika som har fastställda takpriser fattades dessa beslut för många år sedan (2011) och utbytesgrupperna med antibiotika består av färre läkemedelsföretag än övriga läkemedel. Priset på en betydande del av antibiotika har också över tid varit på eller nära takpriset, vilket innebär att företagen saknar möjlighet att justera priserna för att möta en utmanade kostnadsutveckling för en betydande andel produkter.

Mot bakgrund av slutsatserna från kartläggningen och med hänsyn till de särskilda förhållanden som gäller för antibiotika bedömer TLV att takpriserna för vissa antibiotika bör höjas. Ytterst handlar det om att priserna i högre grad ligger på eller nära takpris och att det är färre läkemedelsföretag inom en utbytesgrupp, i kombination med att försäljningsvolymen trendmässigt minskar samtidigt som det finns ett behov av sortimentsbredd. Vid utformning av regelverket är det således angeläget att beakta de unika omständigheter som gäller för antibiotika. Det går

dock inte att utesluta att det finns ett behov av att höja takpriset även för vissa andra läkemedel.

6.3.2 Prishöjningar över tak och för läkemedel som saknar takpris (icke utbytbara läkemedel)

Om ett läkemedel saknar takpris eller har takpris men företaget vill höja priset över takpris behöver det finnas särskilda skäl för att TLV ska godta en prishöjning. TLV saknar bemyndigande, utöver att meddela verkställighetsföreskrifter, att föreskriva om förutsättningar för prisändringar för läkemedel som inte är utbytbara. Nedan redogörs för tillämpliga bestämmelser vid bedömning av en prishöjningsansökan.

Tillämpliga bestämmelser

Av 15 § förmånslagen framgår under vilka förutsättningar ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna, se avsnitt 6.1. Det framgår bland annat att kostnaden för användning av de läkemedel som ska ingå i läkemedelsförmånerna ska framstå som rimliga.

Av 13 § förmånslagen framgår att ändring av ett tidigare fastställt inköpspris eller försäljningspris får, förutom på eget initiativ av TLV, tas upp av myndigheten på begäran av den som marknadsför läkemedlet eller varan, en region eller den som enligt föreskrifter som har meddelats med stöd av 8 § andra stycket har ansökt om att läkemedlet ska ingå i förmånerna.

I TLV:s allmänna råd (LFNAR 2006:1) om grunder för prishöjningar på läkemedel anges att möjligheten till prishöjning enligt 13 § förmånslagen ska tillämpas restriktivt.

Ansökan om prishöjning

Företaget behöver för att prishöjningsansökan ska anses vara fullständig, skicka in en ifylld ansökningsblankett samt ett underlag som beskriver/innehåller:

1. de skäl som motiverar prishöjningen och
2. uppgifter om priser och behandlingarkostnader för andra jämförbara läkemedel som sedan tidigare ingår i förmånerna.

Företaget behöver i sin prishöjningsansökan även motivera skälen för prishöjningen kopplat till de kriterier som anges i TLV:s allmänna råd (LFNAR 2006:1) om grunder för prishöjningar på läkemedel. Enligt de allmänna råden bör följande kriterier uppfyllas för att TLV ska godta prishöjningen:

1. Det läkemedel som ansökan avser är ett angeläget behandlingsalternativ därför att det används för att behandla ett icke bagatellartat tillstånd som innebär risker för patientens liv och framtida hälsa. Det finns patienter som riskerar att stå utan alternativa behandlingar av liknande slag om läkemedlet försvinner från den svenska marknaden.
2. Det finns stor risk att läkemedlet försvinner från den svenska marknaden (eller att tillgången kraftigt minskar), om prishöjningen inte beviljas.

Enligt de allmänna råden kan en prishöjning enbart beviljas när båda kriterierna är uppfyllda.

I de fall TLV avslår en ansökan om prishöjning kvarstår det tidigare fastställda priset.

Bedömning av kriterierna i TLV:s allmänna råd (LFNAR 2006:1) om grunder för prishöjningar på läkemedel

Medicinsk bedömning

För den medicinska bedömningen tittar TLV främst på:

- Om läkemedlet behandlar ett icke bagatellartat tillstånd.
- Om det är ett angeläget behandlingsalternativ.
- Om patienter kommer att stå utan alternativa behandlingar om läkemedlet försvinner från den svenska marknaden/läkemedelsförmånerna.

Bedömning av risk att lämna marknaden

Vid bedömningen av risken för om ett läkemedel ska försvinna från marknaden tar TLV hänsyn till bland annat följande faktorer:

- Antalet patienter med behandlingen minskar.
- Läkemedlet finns i begränsad mängd på världsmarknaden.
- Produktionskostnaden, om den utgör en stor del av läkemedlets pris och har ökat kraftigt sedan priset fastställdes.

Ett lågt och sjunkande försäljningsvärde kan vara en indikator, men inget perfekt värde på att en produkt riskerar att försvinna från marknaden. Försäljningsvärdet tar inte hänsyn till att företagets kostnader för tillhandahållande varierar mellan olika produkter och även produkter med ett högre/högt försäljningsvärde kan ha en låg lönsamhet. Om ett företag anser sig behöva höja priset på produkter med ett högt/högre försäljningsvärde ställer TLV krav på ett mer omfattande underlag än för en produkt med låg försäljning. En kalkyl som visar vad bruttomarginalen⁷¹ är för varje produkt som ansökan gäller samt hur det förändrats över tid är ett exempel på ett sådant underlag som företaget kan tillföra ansökan. Ett lågt försäljningsvärde utgör aldrig ensamt ett skäl för prishöjning utan övriga kriterier måste också vara uppfyllda.

Bedömning av rimlig kostnad

I utredning om prishöjningar gör TLV en rimlighetsbedömning av ansökt pris där det ansökande företaget behöver motivera nivån på det ansökta priset. Utifrån en sammantagen bedömning av kriterierna i allmänna råden bedömer TLV om den begärda prishöjningen utgör en rimlig kostnad för läkemedlet enligt 15 § förmånslagen.

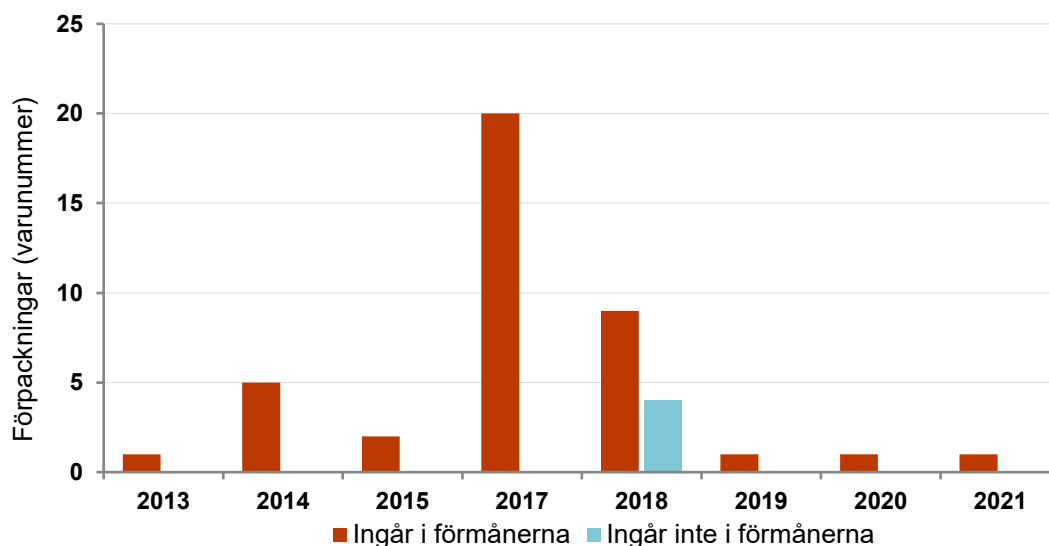
Resultat av kartläggning av ansökningar och beslut om prishöjningar för antibiotika

TLV har kartlagt de prishöjningsärenden för prishöjningar över tak och för läkemedel som saknar takpris som TLV har utrett för systemiska antibiotika tio år

⁷¹ Nettoomsättning minus kostnad för sålda varor, dividerat med nettoomsättning

tillbaka i tiden. Under perioden januari 2012 till december 2021 har TLV handlagt drygt 20 prishöjningsansökningar för antibiotika, vilka omfattat ett fyrtiotal förpackningar. En handfull av förpackningarna återkommer i fler än en ansökan. Majoriteten av dessa ansökningar, cirka 68 procent, beviljades, 38 procent av ansökningarna avslogs och två procent avskrevs. Avskrivningar av prishöjningsansökningar är frekvent förekommande då beslutsförslaget är avslag och företaget väljer att återkalla sin ansökan. Oavsett om TLV beslutat att bifalla eller avslå företagets ansökningar om prishöjning ingår en övervägande majoritet av förpackningarna, 91 procent, i läkemedelsförmånerna i december 2021. Resultaten ska tolkas med viss försiktighet då antalet observationer är förhållandevis få.

Figur 29. Förpackningar som ingått i en prishöjningsansökan efter ansökningsår och förmånsstatus i december 2021



Källa: TLV analys

Utträden ur läkemedelsförmånerna relaterat till avslag på ansökan om prishöjning
 Av de utträden ur läkemedelsförmånerna som gjorts för de totalt nio förpackningar av antibiotika som förekommit i en ansökan om prishöjning och fått avslag, så skedde utträdet inom cirka sju månader efter att beslutet fattades. För de ansökningar som bifölls är motsvarande siffra strax under fyra år, vilka avsåg tre förpackningar. Det ska tilläggas att de antibiotikaförpackningar som fått avslag på sin prishöjningsansökan och utträtt ur läkemedelsförmånerna, åter kommit in i läkemedelsförmånerna i nära anslutning till utträdet genom en ansökan om ny förpackning eller ny styrka.

Avregistreringar av antibiotikaförpackningar som förekommit i ansökan om prishöjning

Endast fyra förpackningar som förekommit i en ansökan om prishöjning för antibiotika har avregistrerats, tre av dessa hade fått bifall på ansökan. Samtliga förpackningar tillhörde samma ansökan och är olika förpackningsstorlekar av samma läkemedelssubstans, beredningsform och styrka. Avregistreringen skedde

tre år efter prishöjningsbeslutet fattades och berodde på att tillverkaren slutat med sin produktion. Efter avregistreringen har ett annat läkemedelsföretag börjat marknadsföra ett antibiotikum med samma aktiva substans med liknande beredningsform som också ingår i läkemedelsförmånerna.

Antal företag som ansökt om prishöjning för antibiotika

Sammanlagt sju olika företag har ansökt om prishöjningar för antibiotika de senaste tio åren. Majoriteten av dessa ansökningar kom in till myndigheten 2017 och 2018, det vill säga i samband med Folkhälsomyndighetens och TLV:s tidigare regeringsuppdrag på området.⁷² Ytterligare ett företag ansökte om prishöjning under 2021 men ingår inte i kartläggningen då ärendet avslutades under 2022.

Prishöjningar i förhållande till Folkhälsomyndighetens prioriteringslista för medicinskt viktiga antibiotika

I kartläggningen har det också framkommit att majoriteten av de 36 förpackningar som förekommit i prishöjningsansökningar för antibiotika sedan 2017, finns alla utom tre förpackningar med på Folkhälsomyndighetens prioriteringslista för medicinskt viktiga antibiotika⁷³. De flesta tillhör på nuvarande lista (2022) kategori A, tätt följt av kategori B, och endast en förpackning tillhör kategori C. Den första prioriteringslistan publicerades 2017.

Prishöjningsnivå i förhållande till beslutsutfall

Medelvärde och medianen av den procentuella prishöjningsnivån (per förpackning) skiljer sig beroende på beslutsutfall, där företagen i de ansökningar som fick bifall ansökte om en högre höjning än för de förpackningar som fick avslag. Medelvärde och medianen av prishöjningsnivån i kronor (AIP) följer ett liknande mönster.

Prishöjningsansökningar för flytande beredningar

Något fler än hälften av prishöjningsansökningarna på antibiotika som ges i flytande form har fått bifall. Flytande beredningar är framför allt avsedda att användas till barn och är därför en viktig beredningsform för den patientgruppen. Att ett läkemedel är ett angeläget behandlingsalternativ utgör aldrig ensamt ett skäl för prishöjning utan övriga kriterier måste också vara uppfyllda.

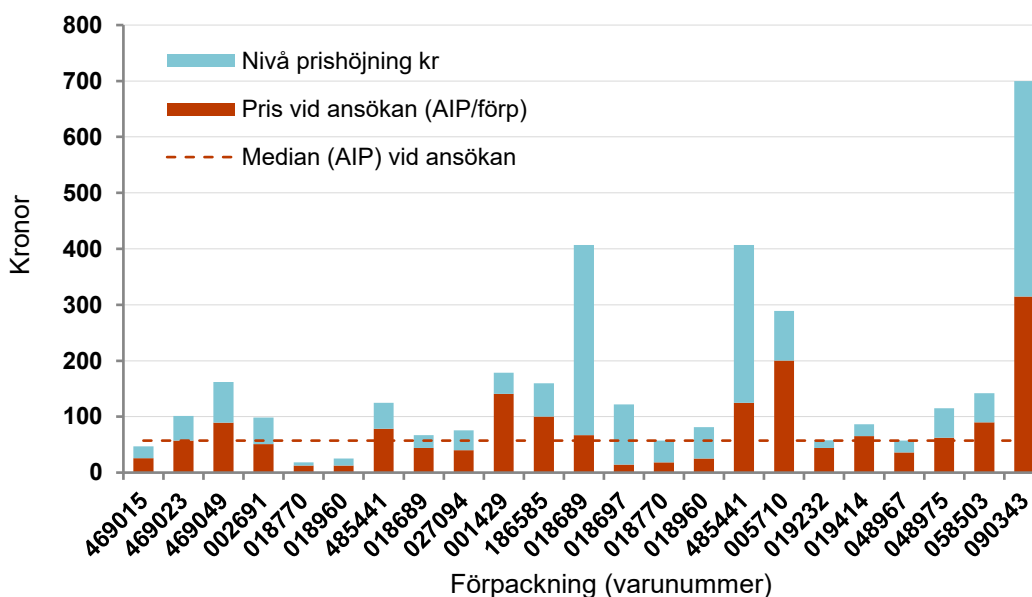
Pris innan prishöjning i relation till ansökt pris

Som framgår av figur 30 har de förpackningar som beviljats prishöjning med undantag för en förpackning haft ett fastställt inköpspris på 200 kronor eller lägre åren 2017–2021. Inköpspriset per förpackning har varit strax under 60 kronor och det nya priset strax över 100 kronor. Notera att fyra förpackningar förekommer två gånger.

⁷² TLV (2017), Tillgänglighet till antibiotika. Delrapport 2: Ekonomiska ersättningsmodeller för nya antibiotika samt äldre förskrivningsantibiotika. www.tlv.se/download/18.36e5d52515ff45d25e39ec8a/1512121229637/delrapport_2_tillganglighet_antibiotika.pdf.

⁷³ Listan publicerades för första gången 2017 på Folkhälsomyndighetens webbplats, den uppdaterades 2020 och återigen i samband med detta regeringsuppdrag, se kapitel 7.

Figur 30. Pris vid ansökan och höjning för de förpackningar som fått bifall på ansökan om prishöjning 2017–2021, sorterad på år och ATC-kod



Källa: TLV analys

Prishöjning i relation till undantag från prissänkning enligt 15-årsföreskrifterna

Totalt har 17 antibiotikaförpackningar som förekommit i en prishöjningsansökan också beviljats undantag från prissänkning enligt 15-årsföreskrifterna. Av dessa har 15 förpackningar också beviljats prishöjning.

Prishöjningar för förpackningar som ingår i periodens vara-systemet

Av de 39 förpackningar som företagen ansökt om prishöjningar för åren 2012 till 2021 finns 11 med på periodens vara-listan. Övriga 28 förpackningar har förekommit i en prishöjningsansökan omfattas inte av det generiska utbytet.

Av de sex förpackningar som beviljats prishöjning och ingår i en förpackningsstorleksgrupp på periodens vara-listan, har det i samtliga fall handlat om ihållande brist-/restsituationer och att förpackningen i ansökan varit den enda i gruppen som tillhandahållits. I de fall prishöjningen inte beviljats har det funnits fler än en förpackning som tillhandahållits.

Prishöjningsärende – bifallsexempel

Vancocin (dnr: 2602/2021, beslut 2021-11-26)

Beskrivning av processen för hur TLV utreder och bedömer en ansökan om prishöjning.

Exemplet gäller ett antibiotika - Vancocin (vankomycin) som används för att behandla Clostridium difficile-infektion (CDI) hos patienter som är 12 år och äldre.

Se bilaga 3

Slutsatser från kartläggningen av prishöjningar över tak och för läkemedel som saknar takpris (icke utbytbara läkemedel)

En av slutsatserna från analysen är att majoriteten av prishöjningsansökningarna för antibiotika har beviljats och att produkter som förekommit i en prishöjningsansökan fortfarande är kvar i läkemedelsförmånerna. En beviljad prishöjning är dock ingen garanti för att ett läkemedel är tillgängligt på marknaden. Det finns antibiotika som har beviljats en prishöjning i närtid som ändå inte finns tillgängligt på den svenska marknaden.

TLV:s allmänna råd (LFNAR 2006:1) om grunder för prishöjningar på läkemedel ställer tydliga krav på vilka underlag som behövs för att bevilja en ansökan om prishöjning, däribland medicinskt behov och rimligt pris. Det finns dock inga begränsningar när det gäller vilken typ av underlag som företaget kan lägga fram. Det finns inte någon begränsning för hur stor prishöjning som kan beviljas – så länge företaget kan styrka att nivån är rimlig.

Det går inte att utesluta att läkemedelsföretag av olika skäl avstår från att ansöka om prishöjning och väljer att avregistrera läkemedlet, se mer i avsnitt 4.7.2.

När det gäller läkemedel som ingår i en förpackningsstorleksgrupp inom periodens vara-systemet där det finns fler än en förpackning som också är tillgänglig, är möjligheten att få en prishöjningsansökan beviljad begränsad. Det beror på att det är svårt att identifiera patienter som riskerar att stå utan behandling av liknade slag i det fall läkemedlet försvinner från den svenska marknaden eftersom det finns minst ett annat företag som aktivt tillhandahåller läkemedlet i samma förpackningsstorlek. I de fall TLV beviljat en prishöjning för förpackningar som finns på periodens vara-listan har det i samtliga fall handlat om ihållande brist-/restsituationer och att förpackningsstorleksgruppen i praktiken bara innehåller en förpackning.

Sammanfattande slutsats från kartläggning av takpris och prishöjningar

Kartläggningen av takpriser och prishöjningar för antibiotika visar på att regelverket för prishöjningar bedöms vara ändamålsenligt när det gäller att stärka tillgången till äldre antibiotika. Dock är möjligheten till prishöjning enligt LFNAR 2006:1 om grunder för prishöjningar på läkemedel, delvis begränsad för utbytbara läkemedel i periodens vara-systemet då en prishöjning först är möjlig efter att konkurrensen i utbytesgruppen har avstannat. En föreskriftsändring i Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets föreskrifter och allmänna råd (TLVFS 2009:4) om prissättning av utbytbara läkemedel och utbyte av läkemedel m.m. som möjliggör en höjning av takpriset för vissa förpackningsstorleksgrupper skulle sannolikt leda till ökad tillgänglighet. Att kunna höja takpriset innan företag tar bort produkter från marknaden bedöms gynna konkurrensen och behöver inte med nödvändighet innebära högre priser till konsument givet att de grundläggande premisserna för vilken produkt som blir periodens vara är oförändrade. Ur ett kostnadsperspektiv kan det rent av bli mer kostsamt för samhället att bevilja en prishöjning när det endast finns ett företag på marknaden till följd av att den konkurrens som finns när flera företag är aktiva på marknaden har en prispressande effekt. En annan viktig

aspekt är att tillgången till läkemedel stärks av att det finns flera företag i en utbytesgrupp jämfört med om det endast finns ett läkemedelsföretag kvar.

6.3.3 Prissänkning enligt 15-årsföreskrifterna

Prissänkning enligt 15-årsföreskrifterna är aktuellt för produkter vars ålder överstiger 15 år efter marknadsgodkännandet och beräkningen av läkemedlets ålder baseras på det tidigaste marknadsgodkännandet inom en läkemedelssubstansformgrupp. Sänkningen motsvarar 7,5 procent och är bara aktuell för äldre läkemedel som saknar eller har svag generisk konkurrens.

Äldre antibiotika i relation till prissänkning enligt 15-årsföreskrifterna

De äldre antibiotika som ingår i läkemedelsförmånerna har redan antingen varit eller kommer aldrig att bli aktuella för prissänkning enligt 15-årsföreskrifterna av olika anledningar. Exempelvis omfattas inga läkemedel som har fastställda takpriser av prissänkningarna. Andra äldre antibiotika utträdde ur läkemedelsförmånerna innan regelverket trädde i kraft. Det finns dessutom möjlighet för företagen att ansöka om undantag från sänkning enligt 15-årsföreskrifterna bland annat om ett läkemedelspris riskerar att bli för lågt relaterat till försäljningsvolym, tillverknings- och distributionskostnader.

Cirka 30 förpackningar av äldre antibiotika har beviljats undantag från prissänkningarna, majoriteten av dessa fick undantag 2015, samma år som 15-årsföreskrifterna trädde i kraft.⁷⁴

Slutsats gällande prissänkning enligt 15-årsföreskrifterna

Mot bakgrund av att majoriteten av äldre antibiotika antingen har varit, eller aldrig kommer att bli föremål för prissänkningar enligt 15-årsföreskrifterna och att det finns möjlighet att ansöka om undantag från prissänkningarna vid ett flertal situationer, ser TLV för närvarande inget behov av att justera den prissättningsmekanismen avseende antibiotika. En justering av processen bedöms ha minimal eller ingen inverkan på tillgängligheten till äldre antibiotika och kommer inte undersökas närmare inom ramen för det här regeringsuppdraget.

6.4 Prissättning av läkemedel inom slutenvården

Prissättning av de läkemedel som används på sjukhus eller inom annan hälso- och sjukvård, s.k. sjukhusläkemedel, sker genom de upphandlingar som regionerna genomför. I lagen (2016:1145) om offentlig upphandling finns bestämmelser om de krav som måste beaktas.

Regionerna ansvarar för inköp av läkemedel för sjukhusens behov inom sina respektive områden. I praktiken samordnas inköpen i allt högre grad mellan regioner inom de sex sjukvårdsregionerna. Samarbetet är organiserat så att en utsedd region genomför upphandlingen med stöd av fullmakt från de övriga och varje region beslutar om tilldelning enskilt. Även nationell upphandling sker under vissa omständigheter.

⁷⁴ TLVFS 2014:9 Om prissättning av vissa äldre läkemedel

Beslutet om vilka läkemedel som främst ska användas inom slutenvården fattas på två nivåer. På regional nivå är det regionerna (eller en grupp av regioner) som bestämmer vilka läkemedel som ska upphandlas och på lokal nivå bestämmer varje sjukhus vilka läkemedel som köps in. På regional nivå finns ett upphandlingsorgan som sköter de juridiska och administrativa aspekterna av processen och, i de flesta regioner, beslutar vilka anbud som ska accepteras. Läkemedelskommittéerna har en viktig rådgivande roll i upphandlingsprocessen.

I en nyligen publicerad rapport från Technopolis Group på uppdrag av EU-kommissionen framgår att utformningen av upphandlingar på nationell nivå kan ha betydande påverkan för tillgänglighet och motståndskraft mot leveransstörningar.⁷⁵ Av rapporten framgår att ett upphandlingsförfarande där anbud i första hand utvärderas utifrån pris, utan att ta hänsyn till andra parametrar, kan tvinga ner priserna till en nivå där det inte längre är attraktivt för potentiella anbudsgivare att stanna kvar på marknaden. Det minskar konkurrensen och gör marknader sårbara utifall kvarvarande leverantörer upplever störningar. En liknande effekt kan ses med ”vinnaren-tar-allt”-anbud, där den vinnande anbudsgivaren blir ensam leverantör till en marknad under en given period för en specifik produkt. Förlorande anbudsgivare kan besluta att stoppa produktionen (och eventuellt inte förnya försäljningstillståndet) för det läkemedlet eftersom deras marknadsandel har blivit för liten för att vara ekonomiskt attraktiv. Det leder återigen till att konkurrensen tunnas ut, vilket gör att marknaden blir beroende av en enda eller endast ett fåtal leverantörer och minskar förmågan att hantera störningar i produktionen eller ökad efterfråga.

⁷⁵ European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, Jongh, T., Becker, D., Boulestreau, M., et al. (2021), Future-proofing pharmaceutical legislation: study on medicine shortages : final report (revised), Publications Office of the European Union, <https://data.europa.eu/doi/10.2875/211485> S. 45

7 Klinisk värdering av äldre antibiotikaprodukter

Folkhälsomyndigheten har i samverkan med en extern referensgrupp genomfört en klinisk värdering av antibiotikaprodukter som bedömts riskerar otillräcklig tillgänglighet för vården.

Syftet med värderingen är att kartlägga vårdens syn på det kliniska värdet av antibiotikaprodukter som det kan uppstå brist på. Målet är att skapa en prioriteringslista som ur ett kliniskt perspektiv visar hur värdefull varje antibiotikaprodukt är, och de kliniska konsekvenserna för enskilda patienter och folkhälsan om produkten inte skulle finnas tillgänglig. Målgruppen är främst beslutsfattare och bruttolistan med kliniskt värderade antibiotika kan användas som underlag för att rikta och prioritera insatser och åtgärder som ska öka tillgängligheten. För att bedöma behovet av enskilda produkter behövs en klinisk värdering, tillsammans med en bedömning av risken för att en produkt lämnar marknaden (se nedan avsnitt 7.1.2). Dessa bedömningar är grunden för urval av vilka antibiotikaprodukter Folkhälsomyndigheten värderade kliniskt i samverkan med en extern referensgrupp. Låg försäljningsintäkt ökar risken för att en produkt försvinner från en marknad, se avsnitt 4.3. Orsaken kan vara dels att efterfrågan är låg på grund av att produkten inte längre rekommenderas, dels att den används till en liten patientgrupp. Det är också vanligt att generikakonkurrens leder till pressat pris.

Det finns två tidigare kliniska värderingar som lett fram till liknande prioriteringslistor. Den första gjordes inom ett tidigare regeringsuppdrag till TLV och Folkhälsomyndigheten⁷⁶ och ligger bland annat till grund för Folkhälsomyndighetens pågående pilotstudie om tillgänglighet till nya antibiotika. Den andra var när listan uppdaterades 2020 av Folkhälsomyndigheten i samverkan med Platinea⁷⁷. Då gjordes bedömningen ned till förpackningsnivå och målgruppen var främst företag med målsättningen att inför moderbolag visa betydelsen av enskilda produkter.

⁷⁶ Folkhälsomyndigheten och TLV (2017), Tillgänglighet till antibiotika, www.folkhalsomyndigheten.se/publikationer-och-material/publikationsarkiv/t/tillganglighet-till-antibiotika/

⁷⁷ Folkhälsomyndigheten (2021), Folkhälsomyndighetens sammanvägda bedömning av det medicinska värdet för svensk sjukvård av antibiotika med tillgänglighetsrisk (beredning/styrka/förpackning), www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/antibiotika-och-antibiotikaresistens/tillganglighet-till-antibiotika/prioriteringslista-for-medicinskt-viktiga-antibiotika-med-risk-for-otillracklig-tillganglighet/

7.1 Urvalskriterier för klinisk värdering

Med uttrycket antibiotikaprodukt avses i den kliniska värderingen en produkt på nivån substans, beredningsform och styrka. Nivån valdes i samråd med företrädare för vården. Tillgång till specifika styrkor kan vara mycket viktigt, speciellt när det gäller att behandla barn och andra utsatta patientgrupper.

7.1.1 Definition av ATC-koder som ska analyseras

Analysen omfattar alla läkemedel (ATC-koder) som innehåller en antibakteriell substans och används för att behandla eller förebygga bakterieinfektion, inklusive systemiska (infusionsvätskor och orala) och topikala läkemedel (salvor, krämer, geler, droppar, vagitorier och orala ej absorberbara).

Tabell 24. ATC-koder för de antibakteriella produkter som ingår i den kliniska värderingen

ATC-kod	Beskrivning
J01	Alla undergrupper exklusive metenamin
J04AB	Medel mot tuberkulos
J04AM	Medel mot tuberkulos
A07AA	Exklusive nystatin, mag-tarm
D06A	Hud
D10AF	Hud, akne
G01AA10	Gynekologi
G01AF01	Gynekologi
P01AB0	Metronidazol, protozoer
S01AA	Ögondroppar
S01CA01	Ögondroppar
S02AA	Ögondroppar
S02CA05	Ögondroppar
S03CA04	Ögon- och örondroppar

7.1.2 Kriterier för avgränsningar i den kliniska värderingen

Tabell 25 visar en översikt över vilka urvalskriterier som använts för att identifiera antibiotikaprodukter för den kliniska värderingen.

Tabell 25. Avgränsningar för antibiotikaprodukter som ingår i den kliniska värderingen

Marknadsförda antibiotikaprodukter i Sverige 2021	
Total försäljning 2021:	≤ 3 000 000 kronor, eller
Restsituationer (2017–2021; endast ej utbytbara enligt LV, ej parallellimport):	Upprepade restsituationer, avslutade samt pågående, i minst 60 dagar totalt.
Ej marknadsförda antibiotikaprodukter i Sverige 2021	
Avregistrerade:	Samtliga avregistrerade 2020–2021
Licensförskrivningar:	≥ 30 stycken 2021
Marknadsförda i andra europeiska länder:	Marknadsförs i ≥ 4 länder med årlig försäljning i Europa > 20 000 000 euro.

Arbetsgången för att identifiera, definiera och prioritera äldre antibiotikaprodukter med risk för bristande tillgänglighet illustreras i figur 31.

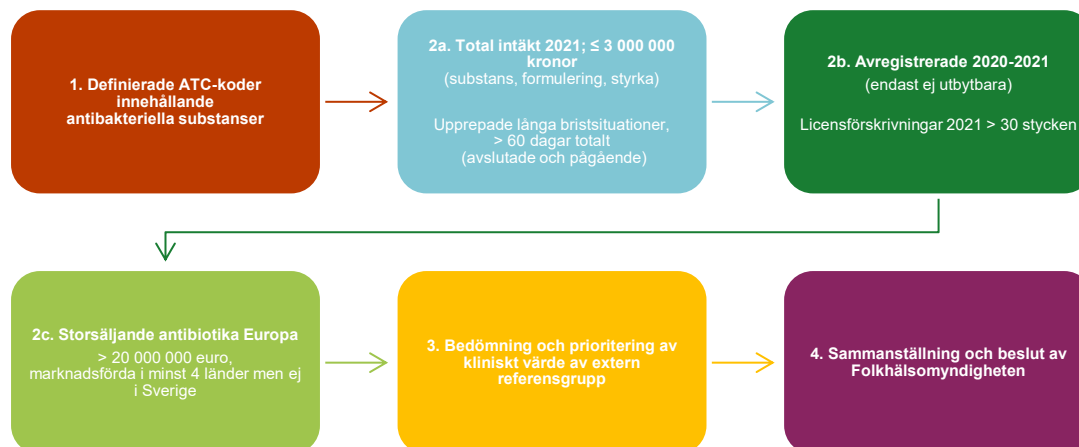
Urvalskriterier för antibiotikaprodukter marknadsförda i Sverige

Urvalskriterier inför den kliniska värderingen var totalt försäljningsvärde 2021 för samtliga produkter i en generisk utbytesgrupp med samma substans, beredningsform och styrka. Urvalet av produktnivån (substans, beredningsform och styrka) fastställdes i samverkan med kliniskt verksamma läkare inför den kliniska värderingen som genomfördes av Folkhälsomyndigheten. Parallellimport undantogs eftersom tillgången till dessa produkter är osäker på den svenska marknaden. Försäljningsvärdet baserades på företagets årliga intäkt, det vill säga AIP för förskrivningsläkemedel och inköpsvärdet för rekvisitionsläkemedel. Produkter som marknadsfördes i Sverige den 31 december 2021 och såldes för mindre än tre miljoner kronor det året bedömdes av Folkhälsomyndigheten att ha en ökad risk för att avregistreras av marknadsekonomiska skäl. De selekterades därför till den kliniska värderingen. I en tidigare analys från regeringsuppdraget Tillgänglighet till antibiotika, konstaterade TLV att det generellt finns risk för att läkemedel avregistreras om försäljningen understiger cirka en miljon kronor per år, vilket även gällde för antibiotika (se avsnitt 4.3). För att ha marginal beslöt Folkhälsomyndigheten att sätta gränsen vid tre miljoner kronor per år. Även ej utbytbara antibiotikaprodukter som sedan 2017 haft minst två restsituationer (avslutade eller pågående) i minst 60 dagar totalt, bedömdes ha ökad risk för sämre tillgänglighet och värderades därför av expertgruppen.

Urvalskriterier för antibiotikaprodukter ej marknadsförda i Sverige

Data om avregistreringar och licensförskrivningar för ATC-koderna i tabell 24 sammanställdes av Folkhälsomyndigheten. Uppgifterna kommer från Läke-medelsverket, där data från 2017 finns tillgängliga. I Folkhälsomyndighetens bedömning ingår även antibiotikaprodukter som avregistrerades 2020–2021, liksom de med minst 30 noterade licensförskrivningar 2021. Vidare ingår produkter som marknadsfördes i minst fyra europeiska länder men inte i Sverige och hade ett totalt årligt försäljningsvärde på minst 20 miljoner euro. Arbetsgången illustreras i figur 31.

Figur 31. Arbetsgång för att identifiera, definiera och prioritera äldre antibiotikaprodukter med risk för bristande tillgänglighet. Samtliga produkter som uppfyllde kriterier i steg 2a, 2b eller 2c inkluderades.



Källa: Folkhälsomyndigheten

Den slutgiltiga listan med antibiotikaprodukter som bedömdes av referensgruppen (se kapitel 3) omfattade 107 antibiotikaprodukter som marknadsfördes den 31 december 2021. Dessutom värderades utvalda antibiotikaprodukter som inte marknadsfördes i Sverige det datumet, baserat på de som nyligen avregistrerats (8 stycken), som frekvent licensförskrevs under 2021 (6 stycken) eller som är stora i Europa men inte registrerade i Sverige (6 stycken). Totalt gjordes en klinisk värdering av 127 produkter.

Experterna i referensgruppen poängsatte samtliga produkter på skalan 0–2 (se avsnitt 3.4). Sedan sammanställde Folkhälsomyndigheten de individuella poängsättningarna och gjorde en totalsummering av poängen. Kategoriseringen baseras på medelvärdet av referensgruppens poäng som viktades efter specialistkompetens, där A = 1,5–2,0; B = 1,0–1,5 och C = 0,0–1,0.

Bedömningen A–C innebär följande värdering:

- A. Mycket värdefull att ha tillgång till i Sverige. Påtagliga kliniska konsekvenser om produkten inte är tillgänglig.
- B. Värdefull att ha tillgång till i Sverige. Kliniska och/eller logistiska (resursmässiga) konsekvenser om produkten inte är tillgänglig.
- C. Finns oftast ett relativt likvärdigt alternativ.

I vissa fall hamnade flera styrkor av samma substans och formulering i samma kategori, och då fick referensgruppen omprioritera dem. De skiljdes då oftast åt mellan olika kategorier.

7.2 Resultat av den kliniska värderingen

De marknadsförda produkter som värderats utgör 62 procent av de antibiotikaprodukter som marknadsfördes i Sverige 2021. Dessutom värderades ytterligare 20 produkter som inte marknadsförs i Sverige.

7.2.1 Marknadsförda antibiotikaprodukter

Totalt innehåller de olika kategorierna 107 marknadsförda antibiotikaprodukter:

- A. 32 produkter, varav 8 intravenöst administrerade, 8 tablett/kapsel, 14 oral lösning och 2 för lokal applicering
- B. 48 produkter, varav 7 intravenöst administrerade, 25 tablett/kapsel, 5 oral lösning, 10 för lokal applicering och 1 inhalation
- C. 27 produkter, varav 13 intravenöst administrerade, 5 tablett/kapsel, 1 oral lösning, 5 för lokal applicering och 3 för inhalation.

Listan presenteras i tabell 26 och i sin helhet i bilaga 2.

Av kategori A-produkterna är 22 inte utbytbara enligt Läke-medelsverkets definition. Totalt 21 antibiotikaprodukter finns med på prioriteringslistan, på grund av upprepade bristsituationer, oberoende av försäljningsvärdet. Av dessa kategoriserades 3 som A.

Tabell 26. Marknadsförda antibiotikaprodukter med låg försäljning och/eller upprepade bristsituationer 2017–2021, som klassificerats som kategori A i den kliniska värderingen. För fullständig lista se bilaga 2.

ATC	Substans	Beredningform	Styrka	Kategori
J01GB03	Gentamicin	IV	40 mg/ml	A
J01XB01	Kolistin	IV	1 miljon IE	A
J01DD02	Ceftazidim	IV	2 g	A
P01AB01	Metronidazol	Oral lösning	40 mg/ml	A
J01CR02	Amoxicillin- klavulansyra	Tablett/Kapsel	500 mg/125 mg	A
J01DB05	Cefadroxil	Oral lösning	100 mg/ml	A
J04AB02	Rifampicin	Oral lösning	20 mg/ml	A
J01CA04	Amoxicillin	Oral lösning	100 mg/ml	A
J01EE01	Trimetoprim- sulfametoxazol	Oral lösning	40 mg/ml + 8 mg/ml	A
J01CF05	Flukloxacillin	Oral lösning	50 mg/ml	A
J01CE02	Fenoximetylpenicillin	Tablett/Kapsel	250 mg	A
J01CA01	Ampicillin	IV	2 g	A
J01XA01	Vankomycin	IV	500 mg	A
J01CF05	Flukloxacillin	Tablett/Kapsel	125 mg	A
J01MA02	Ciprofloxacin	Oral lösning	100 mg/ml	A
J01CF02	Kloxacillin	IV	1 g	A
J01GB06	Amikacin	IV	250 mg/ml	A
J01MA02	Ciprofloxacin	IV	2 mg/ml	A
J01CA04	Amoxicillin	Tablett/Kapsel	500 mg	A
J01EA01	Trimetoprim	Oral lösning	10 mg/ml	A
J01FA01	Erytromycin	Oral lösning	100 mg/ml	A
J01FF01	Klindamycin	Oral lösning	15 mg/ml	A
J04AB04	Rifabutin	Tablett/Kapsel	150 mg	A
J01FA10	Azitromycin	Tablett/Kapsel	250 mg	A
J01CE02	Fenoximetylpenicillin	Oral lösning	50 mg/ml	A
J01XX08	Linezolid	Oral lösning	20 mg/ml	A
G01AA10	Klindamycin	Vagitorium	100 mg	A
D06AX09	Mupirocin	Salva	2%	A
J01CR02	Amoxicillin- klavulansyra	Oral lösning	50 mg/ml + 13 mg/ml	A
J01EA01	Trimetoprim	Tablett/Kapsel	160 mg	A
J01CA04	Amoxicillin	Oral lösning	50 mg/ml	A
J01EE01	Trimetoprim- sulfametoxazol	Tablett/Kapsel	800 mg/160 mg	A

7.2.2 Ej marknadsförda antibiotikaprodukter

Antibiotikaprodukter som avregistrerades 2020–2021 eller frekvent skrevs på licens 2021 bedömdes av Folkhälsomyndigheten och projektgruppen som lämpliga för klinisk värdering, enligt samma modell som beskrivits ovan. Dessutom värderades en produkt (etambutol) som avregistrerades 2007 men som tills nyligen haft god tillgänglighet via parallellimport. Av 14 värderade antibiotikaprodukter kategoriserades 5 som A, 5 som B och 4 som C, se tabell 27.

Tabell 27. Ej marknadsförda antibiotikaprodukter, nyligen avregistrerade eller med frekvent licensförskrivning 2021 som kategoriserats i den kliniska värderingen.

ATC	Substans	Beredningsform	Styrka	Kategori
J04AK02	Etambutol	Tablett/Kapsel	400 mg	A
J01DD14	Ceftibuten*	Oral lösning	36 mg/ml	A
J01DD14	Ceftibuten*	Tablett/Kapsel	400 mg	A
J01DD08	Cefixim	Oral lösning	100 mg/5 ml	A
J01DD08	Cefixim	Tablett/Kapsel	400 mg	A
J01GB01	Tobramycin	IV	10 mg/ml	B
J01DB05	Cefadroxil	Tablett/Kapsel	1 g	B
J01CE01	Bensatin bensylpenicillin	IV	300000 E/ml	B
J01XX01	Fosfomycin	Oral lösning	3 g	B
J01FA09	Klaritromycin	Oral lösning	25 mg/ml	B
J01XC01	Fucidinsyra	Tablett/Kapsel	250 mg	C
J01FG01	Pristinamycin	Tablett/Kapsel	500 mg	C
J01FA01	Erytromycin	Enterokapsel	250 mg	C
J01MA06	Norfloxacin	Tablett/Kapsel	400 mg	C

7.2.3 Antibiotika på den europeiska men inte på den svenska marknaden

Flera antibiotika marknadsförs och har en omfattande försäljning i andra europeiska länder men inte i Sverige. Orsakerna kan vara att Sverige ses som en liten och mindre lönsam marknad eller att dessa produkter inte efterfrågas i Sverige på grund av resistensläget och behandlingsrekommendationer. Den kliniska värderingen omfattar sex antibiotika. Avgränsningen gjordes enligt följande: Produkten skulle marknadsföras i minst fyra europeiska länder och ha en total årlig försäljningsintäkt i Europa (september 2021) om minst 20 miljoner euro. Dessa antibiotika specificerades inte efter styrka och bedömdes enligt en numerär skala (0–5), där 5 är viktigast, tabell 28.

Tabell 28. Antibiotikaprodukter som har hög försäljning i Europa men inte marknadsförs i Sverige och som kategoriserats i den kliniska värderingen

ATC-kod	Substans	Beredningsform	Antal länder	Klinisk värdering (0-5)
J01DC02	Cefuroximaxetil	fast, oral lösning	17	1
J01DD08	Cefixim	fast, oral lösning	8	5
J01DD13	Cefpodoximproxetil	fast, oral lösning	21	0
J01MA01	Ofloxacin	flera	13	0
J01CR01	Ampicillinsulbactam	iv	4	4
J01CA17	Temocillin	iv	4	4

7.3 Kommentar och slutsatser av den kliniska värderingen

Av de marknadsförda produkter som värderades (tabell 26) var 19 procent beredningsformer till barn (orala suspensioner och tabletter med låg styrka). Av 21 nu marknadsförda värderade barnformuleringar hamnade 16 i kategori A, 5 i kategori B och 1 i kategori C. Bland de 14 som inte marknadsförs i Sverige

(tabell 27) fanns det 5 barnformuleringar, varav 2 i kategori A och 3 i kategori B. Resultatet överensstämmer väl med att vården ofta påtalar bristen på antibiotika som är anpassade till barn. Många gånger kan ett mindre attraktivt behandlingsalternativ användas, men brister ställer till med problem för vården, barnpatienter och vårdnadshavare.

Tre av 21 antibiotikaprodukter som värderades på grund av upprepade bristsituationer (trots > 3 miljoner kronor i intäkt 2021) kategoriserades som A, vilket stärker att kriterierna om brister som användes för att identifiera produkter inför den kliniska värderingen är värdefullt att inkludera i modellen.

Folkhälsomyndigheten föreslår att samtliga antibiotikaprodukter i kategori A, eller endast barnformuleringar kategoriserade som A, ska finnas i ett centralt buffertlager. Förslaget förutsätter ett uppföljande regeringsuppdrag för vidare utredning och pilotstudie, se avsnitt 9.5. Företag med antibiotikaprodukter som är högt prioriterade men inte marknadsförs i Sverige föreslås söka regulatorisk rådgivning vid behov, se avsnitt 9.6.

Folkhälsomyndigheten vill att prioriteringslistan ska uppdateras regelbundet, till exempel vart tredje år eller i samband med en ny upphandling av tillgänglighet, se kapitel 9.5.1.

8 Kartläggning av internationella samarbeten och initiativ

Utveckling av antimikrobiell resistens och tillgång till antibiotika är frågor som behandlas och diskuteras på såväl nationell som internationell nivå. De olika samarbetena har olika inriktning och roller, men gemensamt är att de bidrar till kunskapsuppbyggnad och mot antibiotikaresistens. En viktig del i arbetet mot antibiotikaresistens är att vi har god tillgång till ett brett sortiment av antibiotikaprodukter och samarbetsformerna nedan spelar därmed en fortsatt viktig roll.

8.1 Internationella initiativ

I regeringsuppdraget påtalas behovet av att kartlägga, analysera och följa utvecklingen av liknande projekt internationellt och att beakta hur samverkan kan ske på nordisk och på EU-nivå för att stärka tillgången till antibiotika.

Med hjälp av litteratursökningar och avstämningar med experter i Europa identifierades totalt 26 initiativ runtom i världen med syfte är att stärka tillgången till antibiotika inom öppen- och eller slutenvård. Ett tiotal initiativ är pågående och bland dessa är det en övervikt mot initiativ inriktade på tillgång till nya läkemedel. Initiativ och åtgärder som är inriktade på äldre antibiotika avser inköp av läkemedel eller säkra produktionskapacitet. En möjlig orsak till att få initiativ är inriktade mot äldre antibiotika kan vara att länder utanför Norden har begränsad användning av smalspektrumantibiotika, vilka främst används inom öppenvården.

8.1.1 Initiativ inriktade på äldre antibiotika

Det nordiska Joint Pooled Procurement-initiativet är en process för gemensam upphandling av äldre antibiotika som används inom sjukvården i Danmark, Norge och Island. Upphandlingsprojektet är en process för gemensam upphandling av äldre sjukhus-antibiotika, som genomförts gemensamt av de tre länderna. Sverige har hitintills inte varit med i och med den regionala upphandlingen. Urvalskriterierna utgörs förutom av priset även av tillgänglighet, vårdpreferenser och miljöaspekter i olika vikter. Minst två leverantörer väljs ut, där det mest attraktiva budet får ta hand om leveranserna till den största marknaden (Danmark och Island) och det näst bästa levererar till Norge. Ifall rest eller bristsituationer uppstår kan de utvalda leverantörerna täcka upp för varandra. Projektets ska enligt representanter från de norska initiativtagarna ha attraherat fler och nya läkemedelsföretag i alla tre länderna samt högre leveranssäkerhet. En nackdel är att priserna har ökat.

Helsedirektoratet i Norge har utrett hur tillverkning kan ske lokalt i syfte att säkra tillgången till 25 viktiga antibiotika på nationell nivå, framför allt smalspektrum till både öppen- och slutenvård, och på förutsättningarna för att bygga en fabrik i

Norge alternativt starta samarbete med existerande producenter. Tanken har varit att inte konkurrera med befintliga generikaleverantörer och se det ur ett EU-perspektiv - en bricka för att stärka den europeiska marknaden. De har undersökt hela produktionskedjan, från aktiv substans till färdig produkt, och analyserat kostnadsaspekterna, både av engångskaraktär och löpande, i de olika faserna.

Utredningen väntas presenteras under hösten 2022.

Ett av de mer storskaliga initiativen som syftar till att öka tillgängligheten till antibiotika är det så kallade Mitigating Shortages of Antibiotics-projektet.^{78, 79} Projektet initierades av den franska regeringen, finansieras av EU och genomförs av WHO. Projektet, som täcker in antibiotika både för human- och veterinärt bruk och stöts av GD Reform⁸⁰, påbörjades i november 2020 och är uppdelat i tre faser över lika många år:

- Identifiera och analysera grundorsakerna till bristande tillgänglighet till antibiotika
- Identifiera lämpliga åtgärder för att förbättra situationen
- Välja ut och implementera dessa åtgärder

De två rapporterna är uppdelade på human- respektive djurantibiotika och väntas presenteras i november 2022.

Andra internationella initiativ är bland annat Civic RX i USA, vilket är ett konsortium bestående av ett antal amerikanska sjukhus som gått ihop och skapat förutsättningar för långsiktig tillgång till äldre s.k. sjukhus-antibiotika. I planerna för en möjlig expansion finns tanken på att bygga egen fabrik och att bredda tillverkningen av receptförskrivna antibiotika. Ett annat amerikanskt initiativ är den framtida så kallade Pasteur Act, som har flera likheter med de svenska och brittiska initiativen som är inriktade på tillgång till nya antibiotika.

EU-kommissionen har annonserat ett nytt projekt, ett så kallat Joint Action, om AMR inom ramen för EU:s hälsoprogram EU4Health. Projektet ska pågå fram till 2027 och har en budget på 50 miljoner Euro. Kommissionen har tagit fram en övergripande beskrivning av projektet och de olika arbetspaketen kommer utformas under 2022/23. Ett av de fyra övergripande målen är tillgång till läkemedel och medicinteknik, där fokus kommer vara på att tillgänglighet och överkomliga priser.

Det finns några länder som visar intresse för att expandera användningen av smalspektrumantibiotika, bland annat Danmark, Belgien och Tjeckien, och även från EMA har det kommit signaler om att det behövs uppdaterad kliniska data om äldre antibiotika. Även om det i andra länder finns en stor förståelse för de växande resistensproblemen och för diskussioner kring hur äldre antibiotika ska kunna

⁷⁸ WHO, Mitigating Shortages of Antibiotics, www.who.int/groups/mitigating-shortages-of-antibiotics (hämtad 2022-11-02)

⁷⁹ EU Kommissionen, Ensuring the availability of off-patent antibiotics, https://reform-support.ec.europa.eu/ensuring-availability-patent-antibiotics_en (hämtad 2022-11-02)

⁸⁰ GD Reform. Generaldirektoratet för stöd för strukturreformer hjälper EU-länderna att utforma och genomföra reformer för att skapa jobb och varaktig tillväxt

finnas kvar på marknaden för att komplettera nyare alternativ, så gör det svenska arbetssättet att Sverige fortfarande har en ledande roll i arbetet för en ansvarsfull antibiotikaanvändning och bromsa resistensutvecklingen. Ett tyngre engagemang för dessa frågor från exempelvis EMA skulle möjligtvis kunna göra att fler europeiska länder införde liknande initiativ.

8.1.2 Initiativ inriktade på nya antibiotika

Det finns flera initiativ för att stärka tillgången till nya antibiotika och de mest uppmärksammade finns i Storbritannien och Sverige, ledda av NICE respektive Folkhälsomyndigheten. Gemensamt för de båda initiativen är de strävar efter att uppnå tillgång genom en garanterad årlig minimiersättning som till största delen är frikopplad från den faktiska försäljningen, så kallad de-linkage.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) har lanserat en prenumerationsmodell som ger företag incitament att utveckla och tillhandahålla nya antibiotika genom att säkerställa en årlig intäkt till företagen oavsett hur många förpacknings som säljs.⁸¹ Den garanterade intäkten uppgår till som högst 10 miljoner brittiska pund, vilket motsvarar värdet för patienterna och sjukvården (NHS England). Endast helt nya antibiotika som ger ett adderat värde kan ingå och avtal har tecknats för två läkemedel; cefiderocol och ceftazidime–avibactam. Kontrakten mellan NHS England och företagen började gälla i juli 2022 och är på tre år med möjlighet till förlängning i upp till tio år.

8.2 Företagens syn på internationellt samarbete ur ett svenskt perspektiv

Företrädare för läkemedelsindustrin menar att äldre antibiotika är av mindre kommersiellt intresse i södra Europa men är relevanta i Sverige, Norge och några länder till. Därför borde Norden ha en bra position för nya initiativ inom äldre antibiotika och vara en lämplig testmarknad ("testbädd") för de internationella företagen vad gäller nytänkande kring ersättningsmodeller och annat. Faktorer som talar för det är att Sverige har ett bra resistensläge och arbetar på flera fronter, så som sanitet och prevention, för att antibiotika ska användas på ansvarsfullt sätt. Branschföreträdarna framhåller att en betalningsmodell för äldre antibiotika kommer vara en viktig del av det samlade arbetet. Företrädarna menar att det arbete som Sverige gör sannolikt inte kommer att handla om tillräckligt omfattande ersättningsnivåer för att ensamt vara avgörande, men kan vara en del på vägen som fler länder kan följa efter. Från industrins sida ser de hellre "ett initiativ som verkligen kommer igång än att fortsätta utvärdera" – om flera länder gör likadant så ökar möjligheterna inom antibiotikaområdet.

8.3 Fortsatt internationellt samarbete

Den kartläggning som genomförts av marknaden och av pågående internationella initiativ visar på behovet av fortsatt samarbete i syfte att utbyta kunskaper och

⁸¹ NICE, Models for the evaluation and purchase of antimicrobials, www.nice.org.uk/about/what-we-do/life-sciences/scientific-advice/models-for-the-evaluation-and-purchase-of-antimicrobials (hämtad 2022-11-02)

erfarenheter. Samarbeten för att stärka tillgängligheten till antibiotika behöver ske både bilateralt och på EU-nivå.

Samarbete på internationell nivå och framför allt med våra nordiska grannländer bedöms kunna ge synergivinster inom flera områden. Exempelvis behandlingsriktlinjer, gemensamma förpackningsstorlekar, samnordiska förpackningar och samnordiska upphandlingar. Det finns även skäl att vara aktiva i projekt inom EU mot bakgrund av att läkemedelsmarknaden är global och att EU-regler påverkar utformningen av åtgärder på nationell nivå.

I en rapport från EU-kommissionen om läkemedelsbrister (shortages) presenteras även en lista med rekommenderade åtgärder för att motverka och hantera bristsituationer.⁸² Ett av exemplen (case study) som beskrivs i rapporten är amoxicillin, vilken finns på Folkhälsomyndighetens lista över kliniskt värdefulla antibiotika. Exempel på gemensamma europeiska åtgärder som föreslås i rapporten som kan vara relevanta för att stärka tillgång till äldre antibiotika anges nedan:

- Skapa incitament för lokal produktion av aktiva substanser (API) och läkemedel för att minska Europas beroende av produktion i andra delar av världen.
- I rapporten får förslaget med förenklade regulatoriska processer och krav ett starkt stöd från intressenter, men kommissionen noterar även att en tydlig länk mellan regulatoriska krav, processer och bristsituationer inte kunde konstateras.
- Att utveckla EU-gemensamma förpackningar och märkning för att öka flexibilitet och möjlighet till elektroniskt strukturerad produktinformation och multinationella och/eller flerspråkiga förpackningar.

Om ett gemensamt arbete kring bristsituationer påbörjas skulle vissa av de möjliga åtgärder som föreslagits hittills kunna bidra till att stärka tillgången till äldre antibiotika. De åtgärder som beskrivits ovan har även dykt upp i andra sammanhang och återkommer till viss del i de olika åtgärder som beskrivs i kapitel 9, till exempel gällande regulatoriska åtgärder och samnordiska förpackningar.

⁸² European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, Jongh, T., Becker, D., Boulestreau, M., et al. (2021), Future-proofing pharmaceutical legislation: study on medicine shortages : final report (revised), Publications Office of the European Union, <https://data.europa.eu/doi/10.2875/211485>

9 Åtgärder för att stärka tillgången till äldre antibiotika

Den övergripande målsättningen med föreslagna åtgärder är att vården ska ha tillgång till läkemedel och att det ska vara tydliga spelregler på marknaden. För att kunna behandla patienter med särskilda behov, exempelvis barn, och minimera resistensutvecklingen behöver vården ha tillgång till ett brett sortiment av effektiva äldre antibiotika. Det förutsätter i sin tur att läkemedelsföretagen ser en marknad för sina produkter, att företagen kan täcka kostnader för tillhandahållande, att det går att få intäkter och avkastning på investeringar och att det finns en långsiktighet i regelverk och prissättningsmekanismer.

Folkhälsomyndigheten, Läkemedelsverket och TLV föreslår här en rad åtgärder, som en följd av kartläggningen och analyserna. Åtgärdsförslagen delas in i regulatoriska åtgärder, prissättning inom läkemedelsförmånerna, volym ökad lagerhållning, kommunikation och samverkan samt åtgärder som andra aktörer är ansvariga för.

9.1 Inriktning på åtgärder för att stärka tillgången till godkända läkemedel

I akuta situationer kan tiden från förskrivning eller ordination av antibiotika till dess att behandling kan påbörjas vara avgörande. Det är därför betydelsefullt att läkemedlet lagerförs och är möjligt att beställa. Om ett läkemedel är tillgängligt eller inte beror i hög grad på om produkten är godkänd för försäljning i Sverige.

Kartläggningen visar att det finns två olika typer av tillgänglighetsproblem; i) tillfälliga bristsituationer när de godkända och marknadsförda läkemedlen under en period inte finns tillgängliga och ii) när det inte finns något godkänd och marknadsförd produkt av en kategori som är viktig. Åtgärderna för att minska de två problemen är delvis olika. För problem i) är till exempel åtgärder som ger företag ekonomiska incitament att lagerhålla läkemedel en möjlighet, medan för problem ii) handlar det i stor utsträckning om att göra det lönsamt att hålla en produkt på marknaden. Åtgärderna som föreslås för den första typen av problem är inriktade mot ökad lagerhållning såsom upphandling av tillgänglighet. Åtgärder som svarar mot det andra typen av problem är bland annat rådgivning vid registrering, garanterade miniminivåer vid upphandling och avgiftslättnader. Justeringar av prissättningen inom läkemedelsförmånerna kan vara en möjlig åtgärd för båda problemen.

En förutsättning för att kunna följa upp effekten av åtgärder är i många fall att det går att följa pris- och volymutveckling samt lagerhållning, vilket är väsentligt lättare för godkända läkemedel än för icke-godkända läkemedel som förskrivs på licens och

för extemporeläkemedel. Därtill är möjligheten att följa kostnadsutvecklingen och uppnå kostnadskontroll bättre för godkända än för icke-godkända läkemedel.

Därför är det också glädjande att den sammantagna volymen av antibiotika som licensförskrivits eller som extempore minskat i snabbare takt än antibiotikamarknaden som helhet (volymsandelen har minskat från 1,4 till 1,1 procent sedan 2010). De åtgärder som föreslås nedan riktas därför mot att behålla och attrahera godkända och marknadsförda äldre antibiotika på den svenska marknaden.

9.2 Utformning av åtgärder som stärker tillgången till äldre godkända antibiotika

De ekonomiska förutsättningarna och incitamenten för företagen kan förbättras genom ökade intäkter och/eller lägre kostnader för att tillhandahålla läkemedel. Intäkterna kan öka genom att företagen tillåts ta ett högre pris för produkten eller genom att en fast ersättning betalas ut oavsett hur många förpackningar som säljs. Ett annat sätt att förbättra företagets lönsamhet är att erbjuda avgiftslättnader för försäljningstillstånd och kostnadsfri rådgivning vid lansering av antibiotika för att på så vis minska företagets administrativa kostnader.

Vid sidan av åtgärder riktade mot företag finns åtgärder som förebygger eller hanterar bristsituationer på nationell nivå. Den typen av åtgärder förutsätter kontakter och samarbeten mellan myndigheter, regioner och företag.

9.2.1 Utformning av åtgärder som påverkar de ekonomiska förutsättningarna
Ersättningsmodeller, ibland även kallade stimulans- eller finansieringsmodeller, kan ha olika syften och behöver anpassas efter det eller de mål som ska uppnås. I den här rapporten är målet att stärka tillgången till äldre antibiotika, vilket kräver rimliga ekonomiska villkor för de företag som tillhandahåller dem. Förutom att stärka tillgången kan det även vara viktigt med att säkerställa att andra aspekter uppfylls, till exempel kravet på likabehandling och att påverkan på periodens varusystemet som helhet är begränsad.

Utöver själva syftet kan olika förutsättningar påverka möjliga alternativ för hur åtgärder utformas. Exempel på förutsättningar som kan påverka ersättningsmodeller för äldre antibiotika är rättsliga förutsättningar inklusive lagar och regler kring statsstöd, budgetbegränsningar, tekniska förutsättningar och vilket tidsperspektiv som de ska gälla för. Regellättnader eller minskade avgifter kan vara ett sätt att ge företag möjlighet till en högre vinst utan att nödvändigtvis klassas som ersättningsmodeller. I det här avsnittet kommer sådana åtgärder att inkluderas i diskussioner som gäller ersättningsmodeller.

I ett första skede gäller det att bestämma om det ska vara en ersättningsmodell med en bred ansats som når ut till samtliga antibiotika i Sverige eller om det ska vara en riktad ansats mot ett visst urval av äldre antibiotika. En bred ansats som riktar sig till alla antibiotika kräver en tydlig definition av vilka produkter som klassas som antibiotika. För en riktad ansats krävs ett transparent, tydligt och förutsägbart sätt

att särskilja de antibiotika som ska omfattas. Det kan också vara möjligt att ha flera olika åtgärder eller ersättningsmodeller som kombineras, det skulle till exempel vara möjligt att ha en eller flera breda åtgärder samtidigt som en eller flera riktade åtgärder.

Exempel på möjliga breda ansatser är åtgärder som omfattar antibiotika oavsett om de används inom öppenvård, slutenvård eller båda. För att företag ska ta hänsyn till breda åtgärder kommer sannolikt vara avgörande att vara tydlig och förutsägbar gällande vilka produkter som ska omfattas och under hur lång tid som de kommer att vara på plats. I många fall är de möjliga åtgärderna sådana som rör det regulatoriska arbetet.

Riktade ersättningsmodeller kräver ett tydligt, transparent sätt att välja ut de mest relevanta antibiotikaprodukterna. En del av arbetet med den här rapporten har varit att uppskatta sannolikheten för att en viss produkt lämnar marknaden, men det saknas skarpa verktyg för att bedöma om det verkligen kommer att ske. För riktade ersättningsmodeller behövs sannolikt mer utförliga analyser för att säkerställa att åtgärden uppnår de effekter som avses – både före och efter genomförande.

Behovet av breda respektive riktade åtgärder, liksom vilka resurser som avsätts, kan variera över tid. Likaså kan avvägningen mellan olika åtgärder, breda som riktade, variera beroende på vilka effekter som åtgärderna ska uppnå. Effekten av olika åtgärder behöver därför följas upp och justeras i syfte att nå målsättningen i så hög grad som möjligt.

9.3 Regulatoriska åtgärder

Läkemedelsverket har tittat på vilka ytterligare regulatoriska åtgärder som är möjliga att genomföra för att stärka tillgången till äldre antibiotika samt om fortsatt utredning krävs för att implementera förslagen. Flera av åtgärderna har kommit upp under diskussioner med läkemedelsföretag som tillhandahåller äldre antibiotika. Insatserna bidrar till att minska de regulatoriska avgifterna, öka tillverkningsvolymerna och minska den regulatoriska administrationen i syfte att ge bättre ekonomiska förutsättningar för läkemedelsföretag att behålla äldre antibiotika på den svenska marknaden.

9.3.1 Förslag om befrielse av årsavgiften – Läkemedelsverket

Läkemedelsverket föreslår fastställd befrielse av årsavgiften för registrerade antibiotikaprodukter i Sverige. Förslaget är baserat utifrån uppdragets analys av samhällets fortsatta behov av antibiotika samt läkemedelsföretagens ekonomiska förutsättningar för antibiotikaprodukter.

Läkemedelsföretag har idag möjlighet att ansöka om reduktion av årsavgiften hos Läkemedelsverket, dock innebär det en administrativ insats. Endast tre ansökningar om reducerad årsavgift avseende antibiotikaprodukter kom in till Läkemedelsverket under 2021, vilket bekräftar att möjligheten endast nyttjas för en bråkdel av antibiotikaprodukterna som är registrerade i Sverige.

Idag kan Läkemedelsverket inom ramen för sitt uppdrag bevilja reduktion av årsavgiften utifrån fastställda kriterier först efter en inkommen ansökan. Att besluta om en generell nedsättning av avgifter kopplade till antibiotika utan marknadsskydd får inte anses utgöra verkställighetsfrågor av förordningen som reglerar avgiftsuttagen och faller därför utanför Läkemedelsverkets bemyndigande. Företag som tillhandahåller äldre antibiotika på den svenska marknaden har ofta låga ekonomiska marginaler för produkten, vilket leder till att små personella resurser finns avsatta för regulatorisk administration. Därmed är det svårt för företaget att uppmärksamma och tillvarata de regulatoriska möjligheter som redan finns tillgängliga.

Då en åtgärd enligt ovan inte är möjlig för Läkemedelsverket att besluta om enligt gällande författningar krävs att förordningen om avgifter för den statliga kontrollen av läkemedel ändras för att det skulle vara möjligt. Exempelvis kan regeringen i förordningen särskilt reglera om avgiftsundantag för ovan nämnda aktörer eller utöka möjligheten för Läkemedelsverket och E-hälsomyndigheten att på eget initiativ bevilja återbetalning eller nedsättning av avgifter för vissa utpekade aktörer. Sådana förändringar bör dock genomföras först efter en rättslig analys kring förenligheten med bland annat EU:s regler om fri rörlighet för varor samt statsstödsreglerna.

9.3.2 Förslag om gemensamma nordiska förpackningar – Läkemedelsverket
Läkemedelsverket avser att vidare utreda möjligheten att ta fram gemensamma nordiska förpackningar av äldre antibiotika, i de fall det är möjligt utifrån det rådande resistensläget. Arbetet bör ske i samverkan med övriga nordiska länder.

Flertalet äldre antibiotika används idag enbart inom de nordiska länderna som tillsammans utgör en nordisk marknad. Gemensamma nordiska förpackningar skulle medföra att segmenteringen av den nordiska antibiotikamarknaden minskar, tillverkningsvolymen för respektive förpackningsstorlek ökar, vilket i sin tur ökar de ekonomiska incitamenten att behålla en antibiotikaprodukt på marknaden.

Idag skiljer sig behandlingsrekommendationerna mellan de nordiska länderna vilket bidrar till olika nationella behov avseende styrkor och förpackningsstorlekar för samma antibiotikum. Det medför att gemensamma förpackningar för äldre antibiotika i dessa fall inte är möjligt. Orsaken till att behandlingsrekommendationerna skiljer sig åt är sannolikt en kombination av skilda behandlingstraditioner och arbetssätt. I Sverige har utvecklingen drivits mot kortare antibiotikakurer och rekommendation om användning av preparat med smalare spektrum. Länderna har heller inte helt identiska epidemiologiska situationer gällande resistensläge, vilket också påverkar de empiriska rekommendationerna (antibiotikabehandling innan odlings svar).

Idag finns möjlighet att använda sig av samnordiska förpackningar samt flerspråkiga bipacksedlar vilket bidrar till möjligheten att skapa förpackningar som kan användas inom flera nordiska länder. Förutsättningen är dock att

antibiotikaprodukten används i samma styrka och enligt samma doseringsregim i de länder förpackningen används.

En annan väg för att möjliggöra användande av gemensamma nordiska förpackningar är registrering av stora förpackningar kombinerat med att ge apoteken i respektive land uppdrag att dispensera antibiotikaprodukten individuellt utifrån behandlingsanvisning på patientens recept. Idag är apoteken skyldiga att bryta förpackningen och lämna exakt mängd om förskrivaren anger det särskilt, men har samtidigt inte någon generell skyldighet att lämna ut exakt mängd när det inte angivits på receptet.

Vilken som är den mest framkomliga vägen för att möjliggöra gemensamma nordiska förpackningar, samt potentiella behov om författningsändringar är en del av det föreslagna uppföljande uppdraget.

9.3.3 Förslag om elektroniskt strukturerad produktinformation (ePI) – Läkemedelsverket

Inom Läkemedelsverket pågår utredning om införandet av ePI. En pilot för att i samarbete med företag testa att strukturera, kommentera och publicera texter planeras under 2023.

Möjlighet att använda elektroniskt strukturerad produktinformation (ePI) skulle underlätta arbetet med gemensamma nordiska förpackningar för äldre antibiotika genom att öka flexibiliteten vid omfördelning av antibiotika mellan länderna, förbättra sökmöjligheter i och förenkla uppdatering av innehållet i produktinformationen, samt underlätta datautbyte mellan e-hälsodatasystem i de olika länderna.

9.4 Prissättning inom läkemedelsförmånerna

TLV har analyserat företagens prissättning i förhållande till gällande takpriser och ansökningar om prishöjningar. En slutsats av kartläggningen av takpriser är att det saknas ekonomiskt utrymme för läkemedelsföretagen att höja priserna på en betydande andel antibiotikaförpackningar på periodens vara-listan eftersom priset ligger på eller nära takpriset över tid. De åtgärder som föreslås nedan kompletterar varandra, och får då större genomslagskraft, än om bara en av åtgärderna genomförs. När det gäller prishöjningar bedömer TLV att TLV:s allmänna råd (LFNAR 2006:1) om grunder för prishöjningar på läkemedel, fungerar ändamålsenligt när det kommer till att stärka tillgången till äldre antibiotika. Däremot ser TLV ett behov av att informationen till företagen om förutsättningarna för att få en prishöjning behöver förbättras och förtydligas.

9.4.1 Förslag om ändrade föreskrifter som möjliggör höjning av takpris – TLV

TLV föreslår att takpriserna ska kunna höjas över nu gällande nivå för vissa förpackningsstorleksgrupper i periodens vara-systemet för att inte tillgången till antibiotika inom läkemedelsförmånerna ska äventyras. Dagens regelverk är utformat för att sänka och bibehålla låga priser på läkemedel när generisk konkurrens uppstår och innehåller inga kriterier för under vilka förutsättningar

redan fastställda takpriser kan höjas eller sänkas. Det är därför angeläget att det skapas utrymme för att höja takpriser så att tillgången till antibiotika kan stärkas innan antalet produkter minskar och tillgången försämras.

Ett åtgärdsförslag är att genom föreskriftsändring göra det möjligt att höja befintligt takpris för förpackningsstorleksgrupper under vissa förutsättningar. Det är flera frågor som behöver utredas vidare innan ett nytt regelverk är på plats. En central fråga är under vilka former en höjning kan ske, om det är myndigheten som ska initiera en höjning eller om det ankommer på företaget/-en att ansöka. Vidare behöver omfattande analyser genomföras för att utreda om de förslagna åtgärderna påverkar prissättningssystemet som helhet negativt och i så fall om det kompenseras av förbättrad tillgång till läkemedel. Det nuvarande takprissystemet och dess funktionssätt behöver analyseras för att ta fram underlag som ska ligga till grund för att utforma nya bestämmelser och kriterier för höjning av takpris. De ändringar som görs behöver bidra till att skapa ett system som är förutsägbart och transparent samtidigt som det säkerställer likabehandling och är hållbart över tid.

I oktober meddelade TLV att myndigheten påbörjar en översyn av takprissystemet för att säkra en fortsatt god tillgång till läkemedel för patienter.⁸³ Översynen syftar bland annat till att skapa ett tydligare regelverk kring under vilka förutsättningar som takpriser ska kunna höjas eller sänkas. Inom ramen för arbetet kommer myndigheten både se till kortsiktiga och långsiktiga åtgärder, där en av utgångspunkterna är de analyser som redovisas i avsnitt 6.3.1.

Inom ramen för arbetet med att utforma ett långsiktigt hållbart regelverk bedömer TLV att det är angeläget att beakta de unika omständigheter som gäller för antibiotika, vilka utgörs av slutsatserna från kartläggningen och de särskilda förhållanden som gäller för antibiotika. Ytterst handlar det om att priserna för antibiotika i högre grad ligger på eller nära takpris och att det är färre läkemedelsföretag inom en utbytesgrupp i kombination med att försäljningsvolymen trendmässigt minskar, samtidigt som det finns ett behov av sortimentsbredd för att begränsa resistensutvecklingen. Det går dock inte att utesluta att det finns ett behov av att höja takpriset även för vissa andra läkemedel.

TLV föreslår därför att myndigheten får i uppdrag att genomföra en fördjupad analys av takprissystemet för att belysa behovet av anpassningar för att stärka tillgången till antibiotika och andra kritiska läkemedel inom periodens varusystemet.

9.4.2 Lagstöd som möjliggör undantag under vissa omständigheter – TLV
Idag förutsätter lagstiftningen att alla läkemedel i princip ska behandlas på samma sätt. TLV saknar således idag möjlighet att kunna särbehandla vissa typer av läkemedel. Det innebär att det inte är möjligt att ta hänsyn till antibiotikans särskilda egenskaper vid bedömningar i olika ärendetyper så som till exempel vid prishöjningsärenden, fastställande av takpris och ansökan om nytt läkemedel hos

⁸³ TLV (2022), TLV ser över takprissystemet, www.tlv.se/press/nyheter/arkiv/2022-10-21-tlv-ser-over-takprissystemet.html

myndigheten. Av det följer att TLV inte heller kan, inom ramen för nu gällande bemyndigande, föreskriva om sådana bestämmelser.

TLV bedömer därför att det bör införas stöd i lag som möjliggör för TLV att göra undantag under vissa förhållanden för vissa typer av läkemedel. Under vilka förutsättningar det får ske bör närmare anges i förordning. Det kan inte uteslutas att det utöver antibiotika finns andra typer av läkemedel där behovet att kunna ta särskilda hänsyn kan vara aktuellt. TLV har vid flertalet tillfällen framfört att gällande lagstiftning inte ger utrymme för att kunna ta särskilda hänsyn.⁸⁴ Riksrevisionen har granskat TLV:s arbete avseende subventionering och har med anledning av det framfört att regeringen bör ge TLV bland annat ytterligare rättsliga förutsättningar för TLV:s prissättning och subventionering. Vidare anger Riksrevisionen att TLV bland annat har behov av tydligt stöd i författningar för att kunna prissätta läkemedel i olika situationer och faser av läkemedlens livscykel.⁸⁵

TLV föreslår därför att myndigheten får i uppdrag att utreda för vilka typer av läkemedel och under vilka förutsättningar det bör vara möjligt att göra särskilda hänsynstaganden.

9.4.3 Förslag till utökad information om prishöjningar – TLV

För att belysa möjligheten att få ett högre pris på antibiotika med bristande lönsamhet bedömer TLV att det behöver finnas tydligare och mer omfattande information som riktar sig till företag gällande ansökningsprocessen för prishöjningar över tak och för läkemedel utan takpris (icke utbytbara läkemedel). TLV avser därför att ta fram en informationssida riktad till läkemedelsföretag på myndighetens webbplats. Informationssidan kommer bland annat innehålla information om hur ansökningsförfarandet går till, hur TLV gör bedömningar, vilka kriterier som behöver vara uppfyllda och var läkemedelsföretagen ska vända sig med frågor. Sidan kommer också innehålla information om vilket ekonomiskt underlag⁸⁶ som företaget kan använda för att stärka sin ansökan. Informationen kommer att vara generell i den bemärkelsen att den gäller samtliga läkemedel och inte specifikt riktad mot antibiotika. Tidigare har information angående prishöjningar endast funnits i ”Handbok för företag vid subvention och pris”⁸⁷.

9.4.4 Prissättning av äldre antibiotika vars aktiva substans inte ingår i läkemedelsförmånerna sedan tidigare – TLV

För att ha en bättre och säkrare tillgänglighet till de antibiotika som idag förskrivs på licens och som sjukvården har ett stort behov av, skulle de behöva vara registrerade och marknadsförda i Sverige. Optimalt skulle de antibiotika som

⁸⁴ Yttrande över betänkandet Tydligare ansvar och regler för läkemedel (SOU 2018:89), 2019, s. 2. I Läkemedelsutredningen talas om specialfall för prissättning, SOU 2017:87, s. 193–201. Se även Gemensam skrivning till Socialdepartementet från SKR och TLV Dnr 01574/2021.

⁸⁵ Riksrevisionens, Mesta möjliga hälsa för skattepengarna – statens subventionering av läkemedel RIR 2021:14, s.15.

⁸⁶ Med avseende på lönsamhet och hur den förändrats

⁸⁷ TLV, Handbok för företag vid ansökan om subvention och pris för läkemedel, www.tlv.se/download/18.3cea0a4c179ef9d61368a5d8/1624006663114/handbok_version3.9_foretag_vid_ansokan_om_subvention_och_pris.pdf

används i öppenvården och förskrivs på recept då också ingå i läkemedelsförmånerna. Som beskrivet i avsnitt 6.1.4 saknas ofta fullständig dokumentation för den typen av läkemedel och det är då svårt för TLV att bedöma rimlig kostnad. Ett förslag till åtgärd är att TLV ska ta fram en modell för hur rimlig kostnad ska bedömas vid nyansökan för äldre antibiotika som blivit godkända för försäljning i Sverige.

9.5 Modell för ökad lagerhållning

9.5.1 Förslag till upphandling av tillgänglighet till äldre antibiotika – Folkhälsomyndigheten

Rest- och bristsituationer är problematiska ur både ett patient- och ett resistensperspektiv. Om patienten inte kan behandlas med förstahandsalternativet ökar risken både för onödiga biverkningar och ökad resistensutveckling. För att förebygga korta och medellånga bristsituationer och plötsliga avregistreringar är det möjligt att öka tillgången till kliniskt betydelsefulla äldre antibiotika genom att skapa utökade omsättningslager av de antibiotikaprodukter som bedöms vara särskilt värdefulla för vården.

Ny ersättningsmodell för att skapa centrala buffertlager

En möjlighet att stärka tillgången till kliniskt betydelsefulla äldre antibiotika är att vissa identifierade produkter (utifrån substans, beredningsform och styrka) upphandlas till ett omsättningsbart buffertlager. Ersättningsmodellen bygger på erfarenheter från Folkhälsomyndighetens pilotstudie för att stärka tillgängligheten till särskilt medicinskt viktiga antibiotika. Modellen avser inte att påverka läkemedelsförmånssystemet eller de fastställda priserna. Produkter i buffertlager upphandlas enligt rutin och ska inte påverka marknaden, men den aspekten bör utredas vidare. Genom att förslaget gäller ett omsättningslager minskar riskerna för att produkterna måste kasseras.

Modellen föreslås gälla de antibiotikaprodukter som identifieras få störst kliniska konsekvenser om de inte finns tillgängliga i vården. Det skulle kunna gälla alla antibiotikaprodukter som kategoriserats som A i den kliniska värderingen, det vill säga antibiotikaprodukter som av Folkhälsomyndigheten bedömts vara mycket värdefulla att ha tillgång till i Sverige och som skulle innebära påtagliga negativa kliniska konsekvenser om de inte marknadsförs eller är tillgängliga i Sverige (se kapitel 7). Urvalet av produkter skulle också kunna avgränsas på andra sätt, till exempel utifrån beredningsformer och/eller styrkor som är anpassade till barn och andra patienter som behöver anpassade formuleringar. Den möjliga omfattningen av ersättning och lagrets storlek beror i hög grad på de ekonomiska ramarna och de berörda företagens ekonomiska äskanden.

Förslag på krav som ska uppfyllas av företag för att kunna omfattas av ersättningsmodellen

- Ett omsättningslager (buffertlager) av de upphandlade produkterna ska ständigt finnas tillgängligt hos distributör eller i senare led, enligt överenskommelse. Lagrets volym (antal förpackningar) ska som lägst motsvara en viss tids förbrukning, exempelvis 3–6 månader, av definierad styrka, beräknat på föregående års försäljningsvolym. Fördelningen av förpackningsstorlekar för varje produkt bör spegla det beräknade behovet vid vardagsförsörjning.
- Buffertlagret kan tillåtas att minska under den bestämda volymen, men endast under specificerade omständigheter. Det kan exempelvis gälla
 - a. en restsituation som anmälts till Läkemedelsverket där det anges att ingen utbytbar produkt är tillgänglig
 - b. påvisad starkt nedsatt tillgänglighet hos apoteken enligt Fass, eller en brist som vården påtalat.

I båda fallen ska behovet att använda buffertlagret motiveras av de läkemedelsföretag som ingått avtal om buffertlager. Folkhälsomyndigheten beslutar när buffertlagret får börja användas för att täcka upp en bristsituation. När bristen är avhjälpt ska buffertlagret byggas upp igen inom angiven tid eller enligt överenskommelse i avtalet.

Myndigheten beslutar när buffertlagret får börja användas för att täcka upp bristsituation.

- Företaget ska varje månad rapportera lagrets storlek och omsättning samt eventuella avvikelser.

Upphandlingar av tillgänglighet i buffertlager föreslås göras Folkhälsomyndigheten eller någon annan lämplig myndighet och kan komma att ske i flera steg:

- Öppen upphandling av tillgänglighet, riktat till företag som marknadsför definierade produkter (substans, beredningsform och styrka). Det bör vara möjligt för flera företag att dela på ansvaret och ersättning per specificerad antibiotikaprodukt. Om det inkommer flera anbud kan det behövas bjudas in samtal. En maximal fast årlig ersättning per identifierad antibiotikaprodukt skulle kunna motsvara summan som är den garanterade minimiersättningen i pilotstudien, men det behöver utredas vidare. Lägsta bud vinner, men möjligheten att ha flera vinnare kan övervägas.
- För produkter som inte är utbytbara eller om anbud saknas i den öppna upphandlingen, inleds en direktupphandling med erbjudande om fast ersättning för lagerhållning enligt överenskommelse. Summan som erbjuds bör motsvara den garanterade minimiersättningen i pilotstudien.
- Vid behov övergår upphandlingen till ett förhandlat förfarande. Då kan företag komma med förslag på andra upplägg av modellen.

Avtalen föreslås gälla i två år, med möjlighet till förlängning i ett år vid två tillfällen, det vill säga 2 + 1 + 1 år. Vid otillåtna avvikelser ska företaget betala vite, alltså om

buffertlagret för en upphandlad produkt enligt månadsrapporten är lägre än överenskommet, utan att det kan motiveras med en nationell bristsituation.

Folkhälsomyndigheten föreslår att läkemedelsföretag som tecknar avtal om centralt buffertlager med myndigheten erbjuds en fast summa per år för varje antibiotikaprodukt som ska lagerhållas enligt avtal. Den ersättningen är inte beroende av försäljningsvolym. Företaget skickar månadsrapporter till Folkhälsomyndigheten, som följer upp dessa med eventuella åtgärder. Arbetet med att upprätta buffertlager ska enligt förslaget finansieras med riktade medel från staten eller regionerna.

Liknande förslag på utökad lagerhållning har behandlats i tidigare utredningar. I Åsa Kullgrens delbetänkande av utredningen om hälso- och sjukvårdens beredskap.^{88, 89} En stärkt försörjningsberedskap för hälso- och sjukvården, nämns också behovet av ett omsättningslager för viktiga läkemedel, både i vardagen och i kris- och krigssituationer. I Sverige distribueras läkemedel i huvudsak av de två dominerande distributörerna Oriola och Tamro. Enligt delbetänkandet har läkemedelsföretagen 3–4 månaders lager hos distributören, i genomsnitt för hela läkemedelssortimentet. Den lagernivån räcker sannolikt till vardags, men upprepade restsituationer för äldre antibiotika indikerar att det inte alltid är fallet för den här läkemedelsgruppen. Utredningen ser behov av en utökad lagerhållning av vissa läkemedel, för att minska sårbarheten i hälso- och sjukvårdens försörjning och stärka förmågan att hantera störningar i försörjningskedjan. Det finns ett förslag om regionala och lokala lager med 1 månads förbrukning av läkemedel som av regeringen bedöms vara viktiga för verksamheten, och en utökad lagerhållning hos distributör för 6 månaders förbrukning av läkemedel som krävs i kris och krig, för vård som inte kan anstå. Utredningen anser att staten ska ersätta kommuner, regioner och berörda privata aktörer för deras kostnader för sådana omsättningslager.

Folkhälsomyndigheten föreslår alltså ett buffertlager för vardagsförbrukning av kliniskt prioriterade svagsäljande äldre antibiotika, vilket är i linje med det förslag som presenteras i.^{90, 91} Bedömningen av Folkhälsomyndigheten är att det vore ett bra komplement och att förslaget bör utredas vidare.

Fördelar med den föreslagna modellen är att det buffertlager som föreslås ska öka tillgången till de antibiotikaprodukter som är mest kliniskt värdefulla och som det

⁸⁸ En stärkt försörjningsberedskap för hälso- och sjukvården (SOU 2021:19), www.regeringen.se/4967eb/contentassets/acd11bd8e962418cbf974ad4fafcfb5c/sou-2021-19-del-1-en-starkt-forsorjningsberedskap-for-halso--och-sjukvarden.pdf

⁸⁹ En stärkt försörjningsberedskap för hälso- och sjukvården (SOU 2021:19), www.regeringen.se/496aaf/contentassets/acd11bd8e962418cbf974ad4fafcfb5c/sou-2021-19-del-2--en-starkt-forsorjningsberedskap-for-halso--och-sjukvarden.pdf)

⁹⁰ Hälso- och sjukvårdens beredskap – struktur för ökad förmåga (SOU 2022:6), www.regeringen.se/49266c/contentassets/511fob871bf143e289b3980415574260/sou-2022-6-del-1-webb.pdf

⁹¹ Hälso- och sjukvårdens beredskap – struktur för ökad förmåga (SOU 2022:6), www.regeringen.se/492689/contentassets/511fob871bf143e289b3980415574260/sou-2022-6-del-2-webb.pdf

kan uppstå brist på. Det är inte själva produkten som köps, utan enbart tillgängligheten och därmed den ökade leveranssäkerheten, och det innebär begränsade kostnader för samhället. Kostnaderna för en modell för buffertlager bedöms av Folkhälsomyndigheten dessutom bli lägre än de ökade kostnaderna på grund av en kritisk bristsituation med mer arbetstid, sämre patientsäkerhet, risk för ökad vårdtid och ökad resistensutveckling. Förslaget gäller dessutom ett omsättningslager som storleksmässigt bygger på tidigare använda volymer, vilket minskar risken för onödig kassation. Nackdelar med föreslagen modell kan vara att ett utökat buffertlager kan innebära ökande kostnader för samhället genom administration och den ersättning som betalas ut samt att upphandling med en vinnare kan påverka tillgången till läkemedel över tid. Det behövs också ytterligare konsekvensbedömningar för varje del av förslaget.

9.6 Kommunikation – rådgivning och marknadsbevakning

9.6.1 Utökad avgiftsfri rådgivning – Läkemedelsverket

Läkemedelsverket avser att starta en utökad avgiftsfri rådgivning för att underlätta för läkemedelsföretag som tillhandahåller äldre antibiotika att ta del av de regulatoriska möjligheter som finns för att minska den regulatoriska administrationen.

Under uppdragets gång har det blivit tydligt att företag som tillhandahåller äldre antibiotika inte har tillgång till information om de redan existerande regulatoriska möjligheter som kan bidra till bättre ekonomiska förutsättningar.

Rådgivningen kommer att bestå av dels en samlingssida på Läkemedelsverkets webbplats med tydlig information, ansökningsblanketter och instruktioner, dels möjlighet till telefonrådgivning. Därmed blir informationen mer lättillgänglig och fler företag får möjlighet att genomföra regulatoriska åtgärder som bidrar till bättre ekonomiska förutsättningar och fortsatt möjlighet att tillhandahålla antibiotika i Sverige.

9.6.2 Förebygga avregistreringar av kliniskt värdefulla antibiotika – Läkemedelsverket

Läkemedelsverket avser att arbeta vidare med att ta fram en process för att förebygga avregistrering av kliniskt värdefulla antibiotika i Sverige. Arbetet bör genomföras i samarbete mellan myndigheter och hälso- och sjukvården.

Då ett läkemedelsföretag lämnar in ansökan om avregistrering för en antibiotikaprodukt gör Läkemedelsverket idag en bedömning av läkemedlets kliniska värde för folkhälsan för att i nästa steg initiera en dialog med läkemedelsföretaget och undersöka möjligheten att behålla antibiotikaprodukten registrerad i Sverige. Möjliga lösningar kan vara befrielse från årsavgiften eller överföring av antibiotikaprodukten till ett annat läkemedelsföretag som i sin tur tillhandahåller läkemedlet på marknaden (kontrollerat byte av vilket företag som marknadsför läkemedlet).

Läkemedelsverket har ingen möjlighet att besluta om ett företag ska ha kvar ett läkemedel på marknaden, utan kan endast påtala det kliniska värdet av produkten. Dialogen med läkemedelsföretaget startar i dagsläget för sent då beslut om avregistrering redan har tagits inom företaget. Det är därför av största vikt att starta dialogen tidigare.

Under uppdraget har ett antal faktorer identifierats så som minskad försäljning och antal läkemedelsföretag som har marknadsföringstillstånd för en antibiotikaprodukt som kan påvisa att en produkt riskerar att avregistreras. En lista över kliniskt viktiga antibiotika har även tagits fram som skulle ha stor betydelse för folkhälsan om de avregistrerades (bilaga 2).

En möjlig väg att lyfta problematiken tidigare är att etablera en process för att förhindra avregistreringar av läkemedel är att bygga vidare på den redan etablerade strukturen inom Läkemedelsverkets pågående regeringsuppdrag - Omvärldsbevakning i fråga om tillgång på läkemedel och medicintekniska produkter i syfte att förebygga och hantera bristsituationer.⁹² Inom det uppdraget har Läkemedelsverket tagit fram och etablerat kommunikationsvägar mellan myndigheter, hälso- och sjukvården samt apotek för informationsdelning kring restsituationer. Arbetet med att ta fram en process för att bevaka kliniskt värdefulla antibiotika som riskerar att avregistreras skulle med fördel bygga på dessa redan framtagna strukturer eftersom det till stor del är samma intressenter som är involverade i processerna.

Det finns idag fler olika läkemedelsgrupper, förutom antibiotika, som riskerar avregistrering och som har stor betydelse för folkhälsan. För att utvärdera processen skulle äldre antibiotika kunna vara den läkemedelsgrupp som är med i en pilotstudie för att utvärdera processen. Därefter kan den utvidgas för att täcka övriga läkemedelsgrupper som både riskerar avregistrering och som har stor betydelse för folkhälsan.

9.6.3 Process för att få antibiotika registrerade i Sverige – Läkemedelsverket
Läkemedelsverket avser att arbeta vidare med att ta fram en process som syftar till att få antibiotika registrerade i Sverige som Hälso- och sjukvården har behov av genom samverkan med myndigheter och hälso- och sjukvården. Under det nu aktuella uppdragets gång har antibiotikaprodukter identifierats som hälso- och sjukvården har behov av och som avregistrerats eller aldrig funnits på den svenska marknaden.

Bakterieresistens och klimat förändras vilket sannolikt påverkar Sveriges framtida behov av behandlingsalternativ av infektioner. För att täcka behovet av antibiotika och därmed ha möjlighet att behandla infektioner även i framtiden föreslås att man

⁹² Uppdrag om omvärldsbevakning i fråga om tillgång på läkemedel och medicintekniska produkter i syfte att förebygga och hantera bristsituationer (diarienummer: S2022/01264), www.regeringen.se/492f20/contentassets/c938c00d77c241a48af7073932b0bdab/uppdrag-om-omvarldsbevakning-i-fraga-om-tillgang-pa-lakemedel.pdf

inom det uppföljande uppdraget även identifierar och kartlägger antibiotika som aldrig varit registrerade i Sverige och bedömer behovet av dessa inom svensk hälso- och sjukvård. Kartläggningen föreslås bygga vidare på det nu aktuella uppdragets arbete att identifiera kliniskt viktiga antibiotika såsom antibiotika som avregistrerats i Sverige, antibiotika som ofta förskrivs på licens, antibiotika som aldrig varit registrerade eller marknadsförda i Sverige samt centralt godkända antibiotika som inte marknadsförs i Sverige.

Processen syftar till att proaktivt starta dialog med läkemedelsföretagen som tillhandahåller antibiotika. Genom nordisk samverkan, i de fall det går utifrån resistensläge och behandlingsrekommendationer, skulle möjligheten öka att få antibiotika godkända och registrerade. Reducerad avgift, omsättningsgarantier och gemensamma nordiska förpackningar är insatser som kan ge förutsättningar för läkemedelsföretag att se Sverige och Norden som potentiell marknad för sin antibiotikaprodukt.

9.6.4 Utvidgad information om rest- och bristsituationer - Läkemedelsverket
Läkemedelsverket föreslår uppföljande uppdrag för att utreda och ta fram förslag för förbättrad information om rest- och bristsituationer för antibiotika och övriga läkemedel i Sverige som i dag inte omfattas av Läkemedelsverkets pågående uppdrag runt rest- och bristsituationer, exempelvis extempore och parallellhandlade läkemedel.

9.7 Åtgärder som andra aktörer ansvarar för

Nedan presenteras förslag som berör andra aktörer än myndigheter.

9.7.1 Central koordineringsfunktion

Platineas förslag om en central koordineringsfunktion för att få en översyn över lokala och regionala läkemedelslager bör utredas vidare. Platinea föreslår i sina delrapporter 6 och 7 från arbetspaket 4, 2021, en strukturerad central koordinering av läkemedelsförsörjningen genom en central funktion, liknade den som skapades under covid-19-pandemin. Funktionen ska fungera vid vardagsförsörjning. Antibiotika kan utgöra ett viktigt pilotområde för att testa funktion, som eventuellt senare kan utökas till flera läkemedelsgrupper. Platineas förslag går i linje med Läkemedelsverkets pågående regeringsuppdrag Uppdrag att göra en förstudie inför framtagandet av en nationell lägesbild över tillgången till läkemedel och medicintekniska produkter liksom med övrigt nationellt arbete om beredskap och läkemedelsförsörjning.

9.7.2 Medicinskt rådgivande grupp vid kritiska bristsituationer

Det finns ett stort behov av att strukturera och formalisera den medicinska rådgivningsfunktionen i samband med kritisk brist på antibiotika, om Läkemedelsverket inte kan rekommendera ett likvärdigt alternativ. Hittills har det arbetet utförts vid behov och på frivillig basis av experter från bland annat RAF, Strama och specialistföreningar tillsammans med Läkemedelsverket. Kritiska bristsituationer och rekommendationer om alternativ behandling hanteras dock ofta lokalt och regionalt, vilket är ett ineffektivt sätt att använda vårdens resurser

och riskerar att leda till ojämlik vård. Folkhälsomyndigheten föreslår att NAG Strama, i samverkan med Läkemedelsverket, får ansvar för att ta fram nationella rekommendationer om alternativ behandling vid kritisk brist på ett antibiotikapreparat. Vid behov ska de samråda med RAF och specialistföreningar. NAG Strama är tillfrågade och ställer sig positiva till uppdraget.

9.7.3 Volymsåtagande från regionerna för slutenvården

Redan i det tidigare regeringsuppdraget Tillgänglighet till antibiotika (TLV, Folkhälsomyndigheten, 2017) framförde de berörda läkemedelsföretagen att de behöver framförhållning för att planera sin produktion och prognostisera sin försäljning. Det skulle underlätta betydligt för dem om Sveriges regioner upphandlade läkemedel med volymsåtaganden. Med större förutsägbarhet skulle tillgängligheten till dessa ofta äldre produkter öka, både direkt och indirekt. Ett volymsåtagande skulle kunna appliceras endast på utvalda produkter såsom äldre antibiotika, eller mer generellt på många läkemedel. Ett volymsåtagande skulle kunna öka vårdens kostnader men också öka förutsägbarheten för företagen och därmed ge förutsättningar för ett lägre pris. För att införa volymsåtaganden i regionernas upphandling av vissa läkemedel behövs ett särskilt direktiv eller en överenskommelse med Socialdepartementet och regeringen.

9.7.4 Fass

Via informationstjänsten Fass får allmänhet, hälso- och sjukvårdspersonal, apotek, djurägare och djurvårdspersona tillgång till information om läkemedel.⁹³ Det är frivilligt för läkemedelsföretagen att ha produktinformation i Fass och tjänsten finansieras genom avgifter. I intervjuer har flertalet företag framfört synpunkter på kostnaderna för att sälja på den svenska marknaden. När det handlar om lågvolymprodukter har företagen påtalat att årsavgifter till Läkemedelsverket och även avgifterna för Fass inte är försumbara.

9.8 Möjlighet att genomföra åtgärder för att stärka tillgången till äldre antibiotika

Samtliga åtgärder som redovisas ovan bedöms möjliga att genomföra och bidrar i olika utsträckning till att stärka tillgången till äldre antibiotika. Ytterst handlar det om att få till en balans mellan vad som är möjligt att genomföra på kortare respektive längre sikt i förhållande till vilka effekter som förväntas.

Mer träffsäkra och större åtgärder tar som regel längre tid jämfört med breda och mindre åtgärder. Rådgivande åtgärder och kommunikationsinsatser kan implementeras i närtid medan andra åtgärder, såsom upphandling av lagerhållning och höjda takpriser för läkemedel inom läkemedelsförmånerna, behöver utredas vidare innan de kan genomföras.

Det finns även en skiljelinje mellan åtgärder som myndigheter själva kan genomföra och åtgärder som förutsätter beslut eller instruktion från regeringen. Ökat samarbete, rådgivning och utveckling av föreskrifter där myndigheter har

⁹³ Fass – kvalitetssäkrad information om läkemedel, www.lif.se/om-lif/om-fass/

föreskriftsrätt är exempel på åtgärder som förutsätter beslut på myndighetsnivå (verksamhetsplanering). Avgiftslättnader för ansökan och registrering av läkemedel, lagstöd för att ta hänsyn till sortimentsbredd vid bedömning av ansökningar om pris och subvention för läkemedel inom läkemedelsförmånerna samt nya uppdrag förutsätter däremot beslut från regeringen för att åtgärderna ska kunna genomföras.

Uppföljning av föreslagna åtgärder

De åtgärder som föreslås behöver följas upp på ett samlat och strukturerat sätt samt utifrån olika perspektiv. Centrala perspektiv är bland annat effekt i termer av betydelse för tillgång till äldre antibiotika och vilka kostnader som är förknippade med åtgärden. En förutsättning för att kunna mäta måluppfyllnad och utvärdera effekten av olika åtgärder är att målen, men även formerna för uppföljning, bestäms innan åtgärden implementeras. I det arbetet behöver även effekter som följer av andra regeringsuppdrag ingå, exempelvis införandet av en miljöpremie inom periodens vara-systemet.

9.9 Förslag till nya regeringsuppdrag

- TLV föreslår att myndigheten får i uppdrag att genomföra en fördjupad analys av takprissystemet för att belysa behovet av anpassningar för att stärka tillgången till antibiotika och andra kritiska läkemedel inom periodens vara-systemet.
- TLV föreslår att myndigheten får i uppdrag att utreda för vilka typer av läkemedel och under vilka förutsättningar det bör vara möjligt att göra särskilda hänsynstaganden.
- Folkhälsomyndigheten föreslår att myndigheten får i uppdrag att vidare utreda förslaget om ett centralt buffertlager för upphandlad tillgång till prioriterade äldre antibiotika, och att testa modellen i en pilotstudie.
- Läkemedelsverket föreslår att myndigheten får i uppdrag att utreda och ta fram förslag för förbättrad information om rest- och bristsituationer för antibiotika och övriga läkemedel i Sverige som i dag inte omfattas av Läkemedelsverkets pågående uppdrag runt rest- och bristsituationer, exempelvis extempore och parallellhandlade läkemedel.

Bilagor

Bilaga 1. Intervjufrågor till läkemedelsföretag

Inför intervjun skickades följande frågor till de företagsrepresentanter som intervjuades:

Avstämning/faktakoll

Inför mötet kommer vi att ha gått igenom vissa data och vill gärna stämma av dessa underlag med dig. Det gäller sådant som antalet antibiotikasubstanser och förpackningar (substans, form, styrka, förpackning) som ert företag har registrerade på den svenska marknaden, samt försäljning inom öppenvård (inom/utom läkemedelsförmånerna, inom/utom periodens vara-systemet) respektive slutenvård under 2020.

- Utveckling över tid: Vad var antalet registrerade AB-substanser/förpackningar 2017? Hur många kommer det att vara om 3-4 år?

Frågor

- Hur viktigt är produktområdet antibiotika respektive äldre antibiotika för företaget? I Sverige? Globalt? Prioritering inom FoU?
- Beskriv företagets viktigaste överväganden när det gäller att introducera ett nytt läkemedel på den svenska marknaden. Finns det några avgörande marknadsinträdeshinder som är specifika för antibiotika respektive för äldre antibiotika?
- För de antibiotika som företaget eventuellt överväger att sluta sälja/har slutat sälja på svenska marknaden, beskriv de viktigaste orsakerna till att dessa beslut eventuellt kommer att fattas/har fattats. Hur skulle man kunna hindra det? Är det ens en svensk fråga?
- Hur får företaget feedback från vården kring det medicinska behovet när det är aktuellt med en avregistrering av ett antibiotikum? Skillnad mellan öppen- och slutenvård? Hur svårt lär det bli att ersätta med andra behandlingsalternativ?
- Har det på företaget resonerats kring förslag och idéer på hur olika möjliga stimulans-, ersättnings- eller finansieringsmodeller skulle kunna utformas för att ge incitament att behålla, eller på annat sätt stärka tillgängligheten till, äldre antibiotika på den svenska marknaden?
- Vilken typ av åtgärder/insatser skulle ha störst påverkan för att ni ska fortsätta respektive börja tillhandahålla antibiotika i Sverige? Vilka åtgärder/insatser har relativt liten eller ingen påverkan? Hur ser ni på breda (substans) respektive riktade stödåtgärder (förpackning)? I vilka situationer är den ena lämpligare än den andra?
- Ifall regeringsuppdraget att stärka tillgången till äldre antibiotika skulle utmyнна i ett förslag om att företag kan få en särskild premie för att

nyregistrera alternativt fortsätta att sälja på den svenska marknaden, vad ska den premien täcka för kostnader minimum?

- Finns det några andra faktorer, vid sidan om lönsamhet, som kan påverka beslut om att marknadsföra och tillhandahålla antibiotika på den svenska marknaden? Exempelvis förutsägbarhet för regler och marknadsförutsättningar, produktportföljsbredd, administrativ belastning, social responsibility/goodwill.
- STRAMA och Folkhälsomyndigheten gör löpande uppföljning regionalt och nationellt i syfte att använda rätt antibiotika vid rätt tillfälle, premiera smalspektrum, och att bromsa antibiotikaresistens generellt i Sverige. Är det viktigt att koppla antibiotika stewardship-program till ersättnings- eller finansieringsmodeller för att ge incitament att behålla eller stärka tillgången till äldre antibiotika?
- Inköp och tillverkning: Beskriv företagets överväganden kring inköp av API/tillverkning från fabrik alternativt byte av leverantör; Minimum Order Quantity, pris, brett eller smalt leverantörsutbud? Överväger man att fördela på flera leverantörer för att säkra produktionen? Skillnad mellan antibiotika och andra läkemedel?
- Övrigt som företaget vill framföra?

Bilaga 2. Klinisk värdering av antibiotikaprodukter

I kapitel 7 redovisas hur Folkhälsomyndigheten i samverkan med en extern referensgrupp har genomfört en klinisk värdering av antibiotikaprodukter som resulterat i en prioriteringslista. Listan presenteras i sin helhet i tabellen nedan.

Prioriteringslista efter klinisk värdering av antibiotikaprodukter med låg försäljning 2021, och/eller upprepade bristsituationer 2017–2021, som klassificerats i tre kategorier; A = Mycket värdefullt att ha tillgång till i Sverige. Påtagliga kliniska konsekvenser om ej tillgängligt. B = Värdefullt att ha tillgång till i Sverige. Kliniska och/eller logistiska (resursmässiga) konsekvenser om ej tillgängligt. C = Finns oftast ett relativt likvärdigt alternativ.

Tabell – Folkhälsomyndighetens lista över antibiotikaprodukter sorterad på klinisk värdering

ATC	Substans	Beredningsform	Styrka	Kategori
J01GB03	Gentamicin	IV	40 mg/ml	A
J01XB01	Kolistin	IV	1 miljon IE	A
J01DD02	Ceftazidim	IV	2 g	A
P01AB01	Metronidazol	Oral lösning	40 mg/ml	A
J01CR02	Amoxicillin- klavulansyra	Tablett/Kapsel	500 mg/125 mg	A
J01DB05	Cefadroxil	Oral lösning	100 mg/ml	A
J04AB02	Rifampicin	Oral lösning	20 mg/ml	A
J01CA04	Amoxicillin	Oral lösning	100 mg/ml	A
J01EE01	Trimetoprim- sulfametoxazol	Oral lösning	40 mg/ml + 8 mg/ml	A
J01CF05	Flukloxacillin	Oral lösning	50 mg/ml	A
J01CE02	Fenoximetylpenicillin	Tablett/Kapsel	250 mg	A
J01CA01	Ampicillin	IV	2 g	A
J01XA01	Vankomycin	IV	500 mg	A
J01CF05	Flukloxacillin	Tablett/Kapsel	125 mg	A
J01MA02	Ciprofloxacin	Oral lösning	100 mg/ml	A
J01CF02	Kloxacillin	IV	1 g	A
J01GB06	Amikacin	IV	250 mg/ml	A
J01MA02	Ciprofloxacin	IV	2 mg/ml	A
J01CA04	Amoxicillin	Tablett/Kapsel	500 mg	A
J01EA01	Trimetoprim	Oral lösning	10 mg/ml	A
J01FA01	Erytromycin	Oral lösning	100 mg/ml	A
J01FF01	Klindamycin	Oral lösning	15 mg/ml	A
J04AB04	Rifabutin	Tablett/Kapsel	150 mg	A
J01FA10	Azitromycin	Tablett/Kapsel	250 mg	A
J01CE02	Fenoximetylpenicillin	Oral lösning	50 mg/ml	A
J01XX08	Linezolid	Oral lösning	20 mg/ml	A
G01AA10	Klindamycin	Vagitorium	100 mg	A
D06AX09	Mupirocin	Salva	2%	A
J01CR02	Amoxicillin- klavulansyra	Oral lösning	50 mg/ml + 13 mg/ml	A
J01EA01	Trimetoprim	Tablett/Kapsel	160 mg	A

J01CA04	Amoxicillin	Oral lösning	50 mg/ml	A
J01EE01	Trimetoprim-sulfametoxazol	Tablett/Kapsel	800 mg/160 mg	A
J01CE02	Fenoximetylpenicillin	Tablett/Kapsel	500 mg	B
J01EA01	Trimetoprim	Tablett/Kapsel	100 mg	B
J01DD02	Ceftazidim	IV	1 g	B
J01DD02	Ceftazidim	IV	500 mg	B
J01FF01	Klindamycin	IV	600 mg	B
J01FA10	Azitromycin	Oral lösning	40 mg/ml	B
J01CE02	Fenoximetylpenicillin	Oral lösning	250 mg/ml	B
G01AF01	Metronidazol	Vagitorium	500 mg	B
J01CA01	Ampicillin	IV	1 g	B
J01CA08	Pivmecillinam	Tablett/Kapsel	400 mg	B
J01CA04	Amoxicillin	Tablett/Kapsel	750 mg	B
J01MA14	Moxifloxacin	Tablett/Kapsel	400 mg	B
P01AB01	Metronidazol	Tablett/Kapsel	200 mg	B
J01FA01	Erytromycin	Tablett/Kapsel	250 mg	B
J01XE01	Nitrofurantoin	Tablett/Kapsel	5 mg	B
S01AA01	Kloramfenikol	ögonsalva/-gel	10 mg/g	B
J04AB02	Rifampicin	Tablett/Kapsel	150 mg	B
J01EE01	Trimetoprim-sulfametoxazol	Tablett/Kapsel	400 mg/80 mg	B
J01CR02	Amoxicillin-klavulansyra	Tablett/Kapsel	875 mg/125 mg	B
J01CR05	Piperacillin-tazobaktam	IV	2 g/0,25 g	B
J01GB01	Tobramycin	Inhalation	300 mg/5 ml	B
J01DB05	Cefadroxil	Tablett/Kapsel	500 mg	B
J01FF01	Klindamycin	Tablett/Kapsel	150 mg	B
G01AA10	Klindamycin	Vaginalkräm	2%	B
J01FA10	Azitromycin	Tablett/Kapsel	500 mg	B
D06AX01	Fucidin	Kräm	2 %	B
S02CA05	Fluocinolonacetonid och antiinfektiva medel	örondroppar	3 mg/ml + 0,25 mg/ml	B
J01CA04	Amoxicillin	Tablett/Kapsel	1 g	B
J01CA04	Amoxicillin	Tablett/Kapsel	375 mg	B
J01FA01	Erytromycin	Tablett/Kapsel	500 mg	B
J01MA12	Levofloxacin	Tablett/Kapsel	500 mg	B
J04AB02	Rifampicin	IV	600 mg	B
S01AA01	Kloramfenikol	Ögondroppar	5 mg/ml	B
S02AA15	Ciprofloxacin	Ögondroppar	2 mg/ml	B
S02AA15	Ciprofloxacin	Ögondroppar	3 mg/ml	B
S02CA02	Flumetason och antiinfektiva medel	Ögondroppar	0,2% + 1%	B
J01MA02	Ciprofloxacin	Tablett/Kapsel	750 mg	B
J01MA12	Levofloxacin	Tablett/Kapsel	250 mg	B
J01CR02	Amoxicillin-klavulansyra	Oral lösning	80 mg/ml + 12 mg/ml	B
J01XA02	Teikoplanin	IV	400 mg	B
P01AB01	Metronidazol	Tablett/Kapsel	500 mg	B

J01AA02	Doxycyklin	Oral lösning	10 mg/ml	B
J04AM02	Rifampicin och isoniazid	Tablett/Kapsel	150 mg/75 mg	B
J04AM06	Rifampicin, pyrazinamid, etambutol och isoniazid	Tablett/Kapsel	150 mg/75 mg/400 mg/275 mg	B
J01MA02	Ciprofloxacin	Oral lösning	50 mg/ml	B
J01AA02	Doxycyklin	Tablett/Kapsel	40 mg	B
D10AF01	Klindamycin	Kutan emulsion	10 mg/ml	B
J01MA02	Ciprofloxacin	Tablett/Kapsel	250 mg	B
J01MA12	Levofloxacin	Inhalation	240 mg	C
J01XB01	Kolistin	Inhalation	2 miljoner IE	C
J01FA01	Erytromycin	Oral lösning	200 mg/ml	C
J01FA10	Azitromycin	IV	500 mg	C
J01XX01	Fosfomycin	IV	40 mg/ml	C
J01MA14	Moxifloxacin	IV	400 mg/250 ml	C
S01AA26	Azitromycin	Ögondroppar	15 mg/g	C
G01AF01	Metronidazol	Vaginalgel	7,5 mg/g	C
J01AA12	Tigecyklin	IV	50mg	C
J01MA12	Levofloxacin	IV	5 mg/ml	C
P01AB02	Tinidazol	Tablett/Kapsel	500 mg	C
J01DC02	Cefuroxim	IV	1500 mg	C
D10AF51	Klindamycin	Gel	50 mg/g + 10 mg/g	C
J01XA02	Teikoplanin	IV	200 mg	C
J01FA09	Klaritromycin	Tablett/Kapsel	500 mg	C
A07AA09	Vankomycin	kapsel	250 mg	C
J01FA09	Klaritromycin	Tablett/Kapsel	250 mg	C
S01CA01	Tobramycin + dexametason	Ögondroppar	3 mg/ml / 1 mg/ml	C
J01DF01	Aztreonam	Inhalation	75 mg	C
J01DC02	Cefuroxim	IV	750 mg	C
J01AA07	Tetracyklin	Tablett/Kapsel	250 mg	C
J01AA02	Doxycyklin	IV	20 mg/ml	C
J01DC02	Cefuroxim	IV	250 mg	C
J01DF01	Aztreonam	IV		C
J01DB04	Cefazolin	IV	2 g	C
S01AA12	Tobramycin	Ögondroppar	3 mg/ml	C
S01AA27	Cefuroxim	IV	50 mg	C

Bilaga 3. Prishöjningsärende – bifallsexempel

Vancocin (dnr: 2602/2021, beslut 2021-11-26)

Vancocin innehåller den verksamma substansen vankomycin som är ett antibiotikum. Vankomycin i peroral beredningsform (kapslar) används för att behandla Clostridium difficile-infektion (CDI) hos patienter som är 12 år och äldre.

Företagets ansökan

- Motiv till prishöjningen:
 - Höga produktionskostnader, dålig lönsamhet
 - Produktionskostnad angiven i ansökan
- Nivån på prishöjningen
 - Ansökan innehöll en motivering till det ansökta priset (varför just det priset ansågs motiverat).

TLV:s bedömning

Medicinsk bedömning

- Behandlar läkemedlet ett icke bagatellartat tillstånd?
 - Ja, Clostridium difficile-infektion (CDI) leder till ökad dödlighet, förlängda vårdtider, vårdrelaterad smitta och ökade sjukvårdskostnader.

TLV:s kommentar: Bakteriella infektioner som behöver behandlas med antibiotika bedöms alltid som "icke bagatellartade tillstånd".

- Är det ett angeläget behandlingsalternativ?
 - Ja, Vankomycin i peroral beredningsform är förstahandsval vid svår CDI. Vankomycin rekommenderas i andra hand vid medelsvår förstagångs-CDI (där ett annat läkemedel är förstahandsval) men vid utebliven förbättring efter 5 dagars behandling med det andra läkemedlet rekommenderas byte till vankomycin. Vankomycin rekommenderas också vid recidiverande (återkommande) CDI.

TLV:s kommentar: Eftersom vankomycin i peroral beredningsform i nationella behandlingsriktlinjer är angett som förstahandsval bedöms det som ett angeläget behandlingsalternativ.

- Om läkemedlet försvinner från den svenska marknaden/förmånerna kommer patienter att stå utan alternativa behandlingar.
 - Vancocin är ett utbytbar läkemedel och ingår i en förpackningsstorleksgrupp inom periodens vara-systemet tillsammans med ytterligare två leverantörer. TLV:s utredning visade att Vancocin var det läkemedel i förpackningsstorleksgruppen som stod för den största delen av försäljningen över tid och hade varit periodens vara flest gånger. Vidare visade TLV:s utredning att en av de ytterligare två leverantörerna hade haft en sporadisk försäljning och stod för en liten del av den totala försäljningen i förpackningsstorleksgruppen. Den andra leverantören slutade helt marknadsföra sitt läkemedel under utredningens gång.

- Det finns ytterligare ett läkemedel som kan användas vid behandling av svår CDI, det läkemedlet kostar mer per kur än Vancocin.

TLV:s kommentar: När det finns generisk konkurrens brukar TLV normalt göra bedömningen att det inte finns några patienter som kommer att stå utan alternativa behandlingar eftersom det *åtminstone* finns ett alternativ med samma substans, beredningsform, styrka och förpackningsstorlek som läkemedlet i ansökan. TLV gör därför alltid en utredning och en bedömning i dessa fall av hur tillgängligheten ser ut i den aktuella utbytesgruppen. I Vancocin-ärendet framgick det att det i princip bara var Vancocin som stod för försäljningen i förpackningsstorleksgruppen sedan några månader tillbaka, TLV gjorde också bedömningen att de andra två leverantörerna inte skulle kunna tillgodose hela marknaden i det fall Vancocin försvann. Under utredningens gång slutade den ena av de två andra leverantörerna dessutom att marknadsföra sitt läkemedel.

Bedömning av risk att lämna marknaden (läkemedelsförmånerna):

- TLV gjorde bedömningen att lönsamheten för Vancocin var låg och att det förelåg en stor risk att läkemedlet skulle försvinna från den svenska marknaden eller att tillgången skulle minska om prishöjningen inte beviljades.
- TLV bedömde att en prishöjning i det här fallet var en förutsättning för att långsiktigt säkra tillgången till vankomycin i peroral beredningsform inom läkemedelsförmånerna. Det fanns en stor risk för att läkemedlet skulle försvinna från den svenska marknaden om prishöjningen inte beviljades.

TLV:s kommentar: Försäljningsvärdet per år för Vancocin var inte på en nivå som TLV bedömer som lågt. Ett lågt försäljningsvärde bedöms av TLV som en riskfaktor för att lämna marknaden. Vancocin hade innan prishöjningen inte heller ett lågt förpackningspris (314,70 kronor AIP) och den begärda prishöjningen var förhållandevis stor (122 %). Enligt TLV:s bedömning var lönsamheten för Vancocin låg trots att försäljningsvärdet inte var lågt. TLV gjorde bedömningen att nivån på den ansökta prishöjningen var rimlig då företaget med sitt underlag kunde visa på en låg lönsamhet.

Det framgick också av utredningen att det svenska priset för vankomycin (i peroral beredningsform) var bland det lägsta i Europa.

Bedömning av rimlig kostnad

- TLV bedömde att företaget motiverat nivån på den ansökta prishöjningen
- TLV:s sammantagna bedömning i ärendet var att kostnaden för den ansökta prishöjningen var rimlig.

TLV:s kommentar: När samtliga kriterier i de allmänna råden är uppfyllda och företaget också visat att nivån på den ansökta prishöjningen är rimlig så anser TLV att kostnaden för prishöjningen är rimlig.

Övrigt

Vancocin fanns/finns inte med på Folkhälsomyndighetens prioriteringslista för medicinskt viktiga antibiotika.

Bilaga 4. Lista på förslag gällande åtgärder och insatser

Under arbetets gång har flertalet olika förslag på åtgärder för att stärka tillgången till äldre antibiotika framförts. I det här avsnittet följer sammanställning av de olika förslag som kommit från läkemedelsföretag, branschorganisationer, Platinea, internationella kontakter, olika rapporter samt tankar och idéer som arbetsgruppen fått under uppdraget. Åtgärdsförslagen är sorterade utifrån var arbetsgruppen har hört förslaget men har ingen inbördes prioritetsordning. Syftet med den här sammanställningen av åtgärdsförslag är att transparent redovisa förslag som framkommit och för att vid behov i fortsatt arbete kunna återkomma till en så fullständig lista som möjligt av möjliga åtgärder. I det fall som åtgärderna finns beskrivna i andra rapporter ges en kort översikt över de föreslagna åtgärderna och en hänvisning tillbaka till rapporten för mer utförlig beskrivning.

Förslag från företag och branschorganisationer

Förslag från läkemedelsföretag har huvudsakligen samlats in under de intervjuer som hållits men kan även ha dykt upp i andra sammanhang. De är beskrivna utifrån om det gäller generellt för antibiotika eller om de är mer specifika för antibiotika som förskrivs på recept eller upphandlas inom slutenvården.

Förslag från företag som rör antibiotika generellt

Synpunkter har framförts om att det skulle underlätta om det var lättare att registrera äldre antibiotika och att kostnaderna behöver vara lägre. ”Årliga avgifter till Läkemedelsverket är avgörande när det gäller läkemedel med nationellt godkännande. Hos EMA kan produkter vara sovande, så de avregistreras aldrig, och om förutsättningarna ändrades i Sverige och registreringen kunde sova (och väckas lika enkelt) hos Läkemedelsverket så vore det väldigt bra.”

Det är en utmaning med minskande antibiotikavolymer, vilket logiskt ska leda till högre pris per förpackning. Vissa företag framhåller vikten av incitament för att få företag att ta risken att lägga order på lägsta orderkvantitet – det gäller all antibiotika, men framför allt äldre.

Läkemedelsföretag som är väl inarbetade på att söka avgiftslättnader från Läkemedelsverket vid låg försäljning tycker att systemet borde vara mer generöst, speciellt när det handlar om produkter som är medicinskt viktiga. Reglerna borde ses över med fokus på att korta ner cykler, höja trösklar för försäljningsvärde, skapa undantagsregler bl.a. kring produkter som omfattas av generiskt utbyte, samt att produkten måste fortsatt tillhandahållas.

Ett tänkbart alternativ vore om någon myndighet som har i uppgift att övervaka försäljningsutvecklingen inom antibiotikaområdet tar kontakt med läkemedelsföretag och frågar hur det går – när det ännu går att göra något för att de inte ska behöva dra tillbaka produkten. Förslaget skulle då innebära att ansvarig myndighet ringer upp företaget för att föra en dialog och komma med information om möjliga sätt för företaget att agera.

Nordiska synergier och möjliga samordningsvinster ses också som ett alternativ till att förbättra tillgängligheten till äldre antibiotika där det exempelvis vore en fördel om nationellt godkännande i Finland automatiskt gav godkännande i Sverige - om läkemedelsföretaget registrerade ett gammalt antibiotikum i Sverige så skulle marknaden bli större ”om man fick Finland på köpet”.

Det har framförts att något som skulle kunna generera betydande synergivinster vore inom logistiken, inte minst om det fanns möjlighet till ett nordiskt centrallager för alla förpackningar. I dagsläget kan företagen som säljer i Sverige behöva ha läkemedel i lager på fyra olika nivåer, vilket är ett problem när det handlar om lågvolymprodukter.

1. Hos apoteken - här genereras den största andelen destruktion (när hållbarhetstiden gått ut och försäljningen annulleras).
2. Tamro/Oriolas distributörer
3. Tamro/Oriolas centrallager
4. Företagets eget lager

Att till exempel enbart ha produkter i centrallager och i det egna lagret skulle sänka kostnader.

Ett förslag hänvisar till Utredningen om hälso- och sjukvårdens beredskap⁹⁴ som anger att målet måste vara att ha mer läkemedel innanför Sveriges gränser. En vision skulle kunna vara att det borde finnas ett statligt (universitets-)sjukhus, som ansvarade för

1. att få till en omsättning på beredskapslager.
2. Att möjliggöra nationell upphandling där staten skulle betala för kasseringen av utgångna läkemedel.

Finlands beredskapslager har också nämnts i det sammanhanget: Om en produkt är godkänd krävs ett visst lager för att få sälja och lagrets storlek baseras på fjolårets försäljning. En nackdel med det systemet är att om ett läkemedelsföretag avregistrerar sin produkt påverkas de andra som då måste ha ett större lager - vilket kan anses vara en orättvis anomali i systemet och om sovande registrering vore tillåtet kanske det skulle ändras till det bättre.

Förslag från läkemedelsföretag som främst rör antibiotika som förskrivs på recept

En majoritet av de intervjuade företagen framhåller att periodens vara-systemet i grunden är bra, men det poängteras samtidigt att vissa takpriser kan behöva justeras för äldre antibiotika, alternativt att hela takprismodellen kan behöva justeras. ”Om det gäller förskrivningsantibiotika på recept och fastställt takpris är för lågt – då kan räcka med att höja taket 10-20 procent, eller kan räcka med att man har möjligheten att priset kan gå upp för att minska risken.” Något som framhållits av flera företag är att det inom periodens vara-systemet kan behövas en separat modell för lågvolymprodukter. Här har ett av förslagen varit att äldre

⁹⁴ Utredningen om hälso- och sjukvårdens beredskap (S 2018:09), www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/kommitteberattelse/utredningen-om-halso--och-sjukvardens-beredskap_H6B2So9

antibiotika på något sätt skulle kunna upphandlas såsom det görs med spets-antibiotika i Folkhälsomyndighetens pilotstudie.

Generellt för periodens vara-systemet, och inte bara antibiotika, är att utbytesgrupper med små volymer är en speciell utmaning. Här listas olika idéer och förslag som nämnts för att mildra eller komma tillrätta med det:

- Skulle det vara möjligt att lyfta ut enskilda produkter ur periodens vara-systemet?
- Kan man ha en annan behandling för vissa produkter eller eget periodens vara-system för dem med ytterligare/andra kriterier? ("mindre företag är dock mindre intresserade av att ha andra kriterier lägst pris - de kan kanske inte alltid få fram nödvändig dokumentation från en tillverkare i exempelvis Indien")
- Sovande registrering skulle kunna underlätta vid nedgång ifall volymerna sedan går upp igen.
- TLV måste kanske tillåta flera periodens vara i en utbytesgrupp eller om alla får varsin pott ("kan bli för kostsamt – frågan är vad det är värt. Går att jämföra med Folkhälsomyndighetens pilot där det krävs en snabb distributionslösning, vilket skulle kosta, och sedan även de interna kostnaderna för företaget").
- Svårt att optimera hållbarhet och efterfrågan - ett alternativ skulle vara att de produkter/förpackningar som har små volymer plockas ut ur periodens vara-systemet (exempelvis beredningsformer/styrkor som är till barn – frågan är dock hur stor andel av dessa som ingår i periodens vara-systemet).
- Det skulle kunna finnas en cut-off för lågvolymer inom periodens vara-systemet, där det vore bättre med en avtalslösning med tillhandahållandeskyldighet för företag som kan leverera exempelvis antibiotika som bedöms vara viktiga – liknande Folkhälsomyndighetens pilot med en viss summa som är densamma för alla eller per produkt (underlag för det kan vara information om hur förskrivningen/användningen ser ut idag, en uppskattad volym och sedan ta fram avtal med fasta volymer till ett visst pris. Om volymen sedan skulle öka så kan man efter ett par år sluta använda sig av avtalslösningen).
- En annan sak som är alltför kostsamt när det gäller äldre antibiotika som säljs i små volymer är apotekens 24-timmarsregel. "Det borde vara en 96-timmarsregel i stället – då skulle fler våga registrera ett äldre antibiotikum i Sverige" (antibiotika är dock en typ av läkemedel som man inte vill vänta för länge på att få ta första dosen av).

Förslag om att TLV borde underlätta prishöjningar genom mindre strikta krav, eller andra kriterier, har framförts som en välkommen åtgärd som skulle kunna stärka tillgången på äldre antibiotika. För äldre läkemedel är det generellt ökande kostnader och sviktande försäljning som är en svår kombination som uppmuntrar utfasning. På direkt fråga om hur dialogen med TLV kring prishöjningar och takpriser fungerar har det framhållits att "den fungerar bra och det är tydligt med vad som förväntas och vad som sker, men att kraven för prishöjning är för strikta."

Förslag från företag som främst rör antibiotika som upphandlas inom slutenvården I och med de stora investeringar i europeiska fabriker som det har funnits behov av för att klara av situationen under pandemin, har det framkommit önskemål om tilldelningskriterier utöver lägst pris i samband med upphandlingar. Andra upphandlingskriterier som nämnts utöver pris speciellt för antibiotika är pålitligt tillhandahållande, miljöaspekter i tillverkningen, vårdens preferenser och tillverkning i Europa.

Läkemedelsföretag som främst är inriktade på upphandling framför också önskemål om minimisättning – att det liksom i pilotstudien med spetsantibiotika skulle vara relevant även för äldre antibiotika. ”Det gör det lättare att med en garanterad omsättning argumentera för att få behålla låglönsamma produkter som det fortfarande finns medicinska behov för. Vi sitter med en budget och press att hålla den - då är det vissa saker som medför kostnader utan att generera intäkter. Om man börjar titta på lagerhållning så skulle det förslagsvis vara ett nationellt avtal som regioner sen avropar som en sorts tillgänglighetsavtal.”

Priset har varit hårt styrande vid upphandlingar av antibiotika, vilket kan vara problematiskt när det resulterar i att det till slut bara finns en leverantör kvar. Om sovande registrering hos Läkemedelsverket hade varit möjligt så hade situationen varit bättre enligt några företag.

Det kan vara upp till tre ”vinnare” i en regional upphandling, men det kan vara så att det endast är nummer ett som åläggs leveranskrav. Läkemedelsföretag som kommer på plats nummer 2 och 3 slipper oftast det, men det finns andra klausuler som kan bli kostsamma när ettan av någon anledning inte kan leverera. ”LOU pressar priserna och det blir lätt ointressant att vara med och buda när det handlar om små volymer. Det måste finnas en uppsida, speciellt när företagen betänker de viten de riskerar att råka ut för. Det vore önskvärt med en bättre dialog med regionerna: marknaden styr, men en ändrad behandlingsrekommendation som leder till stopp i försäljningen av en redan upphandlad substans leder till att ett företag ska ligga på osäljbara lager och ändå riskera viten.”

Ett alternativt förslag är att ha ett system för att identifiera problemprodukter – och sedan utlysa budgivning för hela Sverige för ett år för viss volym. ”Det kräver att det finns fler möjliga budgivare för att skapa konkurrens - sovande registrering skulle kunna hjälpa då. Skulle kräva 6 månaders förvarning för att möjliggöra flera budgivare.”

Vad gäller eventuella samnordiska upphandlingar har det framförts även från större läkemedelsföretag att det skulle vara utmaningar med en population på 25 miljoner människor. ”Det går inte bara att lägga till, det kan bli för stora volymer. Det är dock annorlunda för produkter med låg försäljningsvolym – där skulle samlade upphandlingar vara klart mer intressanta. Distributörer, som Tamro och Oriola, skulle rimligtvis också vara intresserade av samnordiska lager p.g.a. möjligheten till synergivinst.”

Förslag från branschorganisationer

Branschföreträdare har framfört att det skulle vara bra att ha ett system, eller en grupp att kunna kontakta, om ett företag överväger att inte längre ha ett antibiotikum på marknaden. I någon form av direktdialog skulle vårdens företrädare med flera aktörer snabbare kunna få en förvarning och en bättre förståelse för vad som händer om produkten försvinner från marknaden för att se om samhället anser att det behöver vara kvar och är värd att ge mer resurser till.

De har också framfört önskemål om höjda takpriser som del i att skapa mer prisdynamik för läkemedel som främst används inom öppenvården. Förslaget skulle i princip vara en revidering av periodens vara-systemet, inte bara för antibiotika, och innebär att alla takpriser ska bestämmas utifrån dagens regel, som började gälla 2011, även för de produkter som fick ett fastställt takpris enligt den tidigare rutinen ("högsta förpackningskostnad i gruppen"). Idag har vissa det gamla takpriset vilket tidigare innebar att priset bara kunde gå nedåt vilket var hämmande. Förslaget innebär att samtliga produkter ska få ett takpris baserat på den nuvarande 65-procentsregel, vilket skulle vara bra för äldre antibiotika eftersom många av dessa påstås ha takpriser som sattes enligt det gamla systemet (d.v.s. fram till 2011).

Argumentet är att det är bättre med ett takprissystem som gör det möjligt att höja ett pris igen, då det skulle innebära en mindre risk för ett läkemedelsföretag att först sänka priset, och därmed bevara en större prisdynamik. Kritiken är att TLV ofta säger nej till högre pris med argumentet att någon annan säljer till lägre pris, vilket förslagslämnaren anser inte borde vara ett problem eftersom den med lägre pris fortfarande skulle vara den som säljer.

Ett annat förslag vore att ta efter Folkhälsomyndighetens pågående pilotprojekt för nya antibiotika med en garanterad ersättning upp till en tröskel och om försäljningen går över tröskeln så får företagen enbart en mindre andel (10%) av den garanterade ersättningen. Förslagsställaren menar att om det är flera företag på marknaden med samma produkt så skulle ersättning gå till de företag som inte haft någon försäljning - det kan vara så att det är de produkter/förpackningar som ha låg försäljning som behöver stöd. Rent generellt framhålls att det inte är rimligt att ge stöd till alla produkter som är på väg att lämna marknaden. Om det finns bättre produkter som ersätter gamla produkter, de bör inte få stöd för att vara kvar, men produkter som det inte finns alternativ till och som behövs så kan stöd vara lämpligt. "Det viktiga är att frikoppla betalningsmodellen från försäljningsvolym. För företagen skulle det bara vara att jämföra försäljningsbudgeten för en produkt med den garanterade ersättningen och de krav på tillhandahållande som ställs."

Ett förslag är även att upphandlingsreglerna borde ge utrymme för att avtala med vissa leverantörer (A, B och C) men inte med andra (D och E).

Önskemål om sänkta/borttagna registreringsavgifter för äldre antibiotika och andra produkter som brottas med låg lönsamhet har framförts, eventuellt i kombination

med ansökningsbara bidrag, men också tänkbara regeländringar. EMA har något som heter ”dormant status”, en sovande status/registrering. Ett förslag skulle vara att i stället för att avregistrera ett antibiotikum så skulle registreringen kunna vara sovande, utan någon registreringskostnad, i syfte att lättare kunna tas tillbaka till marknaden. Det skulle vara lättare för företagen att få ett antibiotikum tillbaka till marknaden om registreringen finns kvar och det är möjligt att höja priset. När väl ett äldre läkemedel avregistrerats, så är det svårare att ta in det igen på grund av att underlaget i filen ”inte är i närheten av vad som idag krävs för en registrering. Bättre att ha registreringen kvar med en möjlighet till prishöjning i ett senare skede.”

Ytterligare förslag gäller så kallad Mutual Recognition Procedure⁹⁵ (MRP) mellan Läkemedelsverket och andra europeiska länder. Om en produkt har nationellt godkännande i ett annat europeiskt land och kan användas på licens i Sverige undrar förslagsställaren om det då kan finnas en enklare godkännandeprocess för sådana produkter. Exempelvis om det finns ett äldre godkänt antibiotika i Tyskland vars ansökan var bra för den tiden när godkännande gavs, men som inte är tillräckligt bra för dagens standard, eller att ett företag ska få möjlighet att återregistrera en antibiotikaprodukt som har avregistrerats från svenska marknaden.

Angående Folkhälsomyndighetens pågående pilotprojekt med nya antibiotika finns det de som hävdar att det i grunden inte skulle vara stor skillnad att skapa ett liknande upplägg för äldre antibiotika – ”det är produkter som finns och de har redan ett pris. Det viktiga är att frikoppla betalningsmodellen från försäljningsvolym. För företagen skulle det bara vara att jämföra försäljningsbudgeten för en produkt med den garanterade ersättningen och de krav på tillhandahållande som ställs.” Förslagsställaren menar också att upphandlingsreglerna borde ge utrymme för att avtala med vissa leverantörer (A, B och C) men inte med andra (D och E).

Ur ett internationellt företagarperspektiv framhålls det också att det som gör Sverige intressant är att det är en mogen marknad med bra infrastruktur, ett vårdssystem som är intressant att förstå och att de styrande myndigheterna har ett gott anseende. Därför bör Sverige kunna vara en bra ”testbädd”, vilket kan tolkas som ”en tillräckligt liten marknad för att ett test, inför en eventuell uppskalning, ska kunna falla utan påtagliga negativa effekter på corporate level” och att ett arbete med att stärka tillgången till äldre antibiotika möjligtvis kan vara av intresse för större läkemedelskoncerner. I det sammanhanget framhålls också att den relativt stora användningen av smalspektrumantibiotika i Sverige, i förhållande till total antibiotikaanvändning, inte bara är ett problem utan även en möjlighet.

⁹⁵ Det finns en godkännandeprocess som heter Mutual recognition procedure (MRP) men den processen löser inte problemet. Här skulle det alltså behövas en ny godkännandeprocess för äldre läkemedel som behövs på svenska marknaden men som inte finns (eller bara finns på licens). Namnet Mutual recognition procedure skulle kunna vara ett namn på en sån process men det namnet är alltså redan upptaget.

Det anses även finnas intressanta förslag i Platineas tio åtgärder, exempelvis höjda takpris, incitament för läkemedelsföretag som överväger att lämna marknaden, underlätta/förenkla hur registreringar överförs, användning och/eller uppdatering av gamla registreringsfiler.

Förslag från Platinea

Platineas 10 prioriterade åtgärder mot alla områden av brisorsaker har dykt upp i bland annat företagsintervjuer. De tio föreslagna åtgärderna beskrivs av Platinea i deras rapport "Från fler än 60 orsaker till 10 åtgärder mot bristande tillgång på antibiotika" och innefattar följande förslag:

1. "Säkerhetslager som omsätts regelbundet (se PLATINEA AP4 delrapport nr 1)
2. Central koordinering med en huvudplanerare ansvarig för läkemedelsförsörjning nationellt, behovsplanering och prioritering vid brist
 - 2.1. Centraliserad upphandling/inköp, dock med flera upphandlade leverantörer
3. Integrerat datasystem med lagernivåer och AI för prognoser och balansering leverans/behov: "cockpit" för huvudplaneraren (visa alternativa MAH vid rester, risk-flaskhalsverktyg för inköpare, clearing mekanism fördelar leverans mellan flera MAH)
4. Norsk modell: miljö- och leveranspremium utbetalas eller urval enligt poängtilldelning för hållbarhet och leveranssäkerhet (ssk kedjor med flera och geografiskt spridda FDF/API leverantörer registrerade):
 - 4.1 rekvisitionsantibiotika (regionnivå),
 - 4.2 öppenvård/Periodens Vara (TLV)
5. Fördela volymer i upphandlingar på flera leverantörer
6. Höjda PVs takpriser i utbytesgrupper med få leverantörer som riskerar försvinna samt andra incitament för att attrahera flera leverantörer
7. Fast årlig betalning (delinkage) även för ej exklusiva antibiotika med krav på volymåtagande
8. Förenkla regulatoriska processer att ta in i Sverige äldre antibiotika godkända i andra länder
9. MAH underlättar ordnad avregistrering med substitutproducent/MAH (incitament till överlämning,
 1. krav/vite om missad information vid rest/avregistrering)
10. Nordiskt samarbete för inköp och produktion av äldre smalspektrum antibiotika (även sortimentsrationalisering & optimering, harmoniserade förpackningar, barnberedningar)"⁹⁶

Förslag och idéer internationellt

En rapport som beställts av EU-kommissionen och som skrivits av Technopolis om bristsituationer (medicines shortages) har hänvisats till vid flera tillfällen i den här

⁹⁶ Platinea, (2020-10-06), Från fler än 60 orsaker till 10 åtgärder mot bristande tillgång på antibiotika, tabell 2, www.platinea.se/digitalAssets/771/c_771650-l_3-k_platinea-delrapport-nr-3---platineas-10-atgarder-publicerad.pdf

rapporten. Rapporten berör inte enbart antibiotika utan läkemedel i allmänhet. I rapporten finns förslag för att minska bristsituationer varav vissa kan vara relevanta för fortsatt arbete med att stärka tillgång till äldre antibiotika i Sverige. Nedan anges de förslag som ges, för utförliga förklaringar se rapporten som helhet.

”Efter omfattande samråd med intressenter har 16 lösningar rekommenderats för att ta itu med olika aspekter av rest- och bristfrågan. Dessa lösningar täcker tillsammans områden relaterade till insamling och delning av data och information mellan parter, leveranskedjefrågor, marknadsfrågor och begränsningsstrategier. Specifikt rekommenderas det för Europeiska kommissionen, EMA och/eller medlemsstaterna att:

- Upprätta och följa en centraliserad och harmoniserad EU-omfattande definition av läkemedelsbrist
- Upprätta och integrera harmoniserade rapporteringskriterier för brister, samla in tillräckligt detaljerad information om nyckelparametrar (t.ex. produktinformation, innehavare av godkännande för försäljning, detaljer om brist och påverkan)
- Utveckla en gemensam, europeisk lista över läkemedel för vilka bristsituationer är mest kritiskt och utveckla policyer och/eller förordningar för att förbättra deras tillgänglighet
- Inrätta plattformar för intressentdialog för/mellan intressenter i försörjningskedjan samt patienter och vårdgivare på medlemsstatsnivå
- Utveckla EU-omfattande och enhetlig lagstiftning som gör det möjligt att införa ekonomiska sanktioner om anmälningskrav och/eller leveransansvar inte uppfylls
- Kräv större insyn i industrins utbudskvoter samt parallellhandlares och grossisters transaktioner
- Kräv att leverantörer har adekvata planer för förebyggande och begränsning av brist på plats
- Införa juridiska skyldigheter för innehavare av godkännande för försäljning och grossister att hålla ett säkerhetslager av (ofärdiga) produkter för läkemedel av stort terapeutiskt intresse på EU-nivå
- Anta gemensamma principer för införande av nationella restriktioner för handel inom EU
- Tillåta större flexibilitet för nödimport av specifika produkter i händelse av marknadsindragningar och andra kritiska brister
- Inkludera krav på att ha fler och mer diversifierade anbudsgivare och därmed ha fler försörjningskällor i offentliga upphandlingar
- För EU-myndigheter att minska den administrativa bördan och kostnadsbördan för inlämnande av ändringar efter godkännande
- Möjliggöra ett påskyndat förfarande för ömsesidigt erkännande (MRP) inom EU
- Aktivera en (mer) effektiv procedur för upprepad användning
- Utveckla en EU-omfattande förordning om läkemedelsförpackning och märkning som inkluderar flexibilitet för digitala broschyrer riktat mot flera länder/flera olika språk och för märkning av läkemedelsförpackningar
- Inkludera information om tillgängliga alternativa läkemedel i bristdatabaser⁹⁷

⁹⁷ European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, Jongh, T., Becker, D., Boulestreau, M., et al. (2021), Future-proofing pharmaceutical legislation : study on medicine shortages : final report (revised), Publications Office of the European Union, <https://data.europa.eu/doi/10.2875/211485>, sida 105-106, egen översättning.

I samband med kartläggningen av internationella initiativ noterades även ett gemensamt positionspapper framtaget av European Public Health Alliance (EPHA) och ReAct Europe och som stöds av flera andra organisationer som uttalar sig om möjliga incitament i den europeiska lagstiftningen för humanläkemedel. I samband med att EU-kommissionen ser över lagstiftning för humanläkemedel har ett förslag om att ge företag som tar fram nya antibiotika en överlåtbar exklusivitetsförlängning (transferable exclusivity extension) som ytterligare incitament. Positionspapperet anser att utifrån tillgänglig forskning kring överlåtbara exklusivitetsförlängningar så anser de att det är ett ineffektivt förslag som potentiellt kan förvärra AMR-problemet.⁹⁸

⁹⁸ European Public Health Alliance, ReAct Europe, Antibiotic incentives in the revision of the EU pharmaceutical legislation, Joint position paper, July 2022, <https://epha.org/wp-content/uploads/2022/07/antibiotic-incentives-pharma-legislation-joint-paper-2022.pdf>