

TLV

TANDVÅRDS- OCH
LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Jämförande teoretisk studie av investeringsincitament för antibiotikautveckling

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

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, januari 2024
Kontaktperson: Carl Björvang
Diarienummer: 00372/2024

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

Förord	4
Sammanfattning	5
Termer och begrepp	7
1. Introduktion	8
2. Tidigare Studier	10
2.1. EU-kommissionens voucherförslag	11
3. Metod	14
3.1. Vouchers	15
3.2. Belöning vid marknadsinträde	16
3.3. Prenumerationer	16
4. Resultat	18
4.1. Vouchers	18
4.2. Belöningar vid marknadsinträde	19
4.3. Prenumerationer	20
4.4. Jämförelse	21
5. Diskussion och slutsatser	23
6. Bilagor	25
6.1. Robusthetsanalys	25
6.1.1. Kostnad för offentlig finansiering	25
6.1.2. Voucher för att finansiera belöningar vid marknadsinträde	25
6.1.3. Tillgänglighet och stewardship	26
6.1.4. Beräkningar	26
6.2. Variabellista	33
Referenslista	34

Förord

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets (TLV:s) uppdrag omfattar att följa och analysera prisutvecklingen på läkemedel samt de totala utgifterna för läkemedel inom svensk hälso- och sjukvård. Målet med detta är att säkerställa mesta möjliga hälsa för de skattebetalare som läggs på sjukvården i Sverige. I kampen mot antimikrobiell resistens strävar TLV därför efter att förutsättningarna för att utveckla nya antibiotika är fördelaktiga samtidigt som den offentliga finansieringen för detta används på bästa sätt.

I sitt förslag till nya läkemedelsförordningen föreslog EU-kommissionen förra året att unionen ska införa dataexklusivitetsvouchers för att stimulera utvecklingen av nya antibiotika. Tidigare har det förekommit en omfattande debatt om lämpligheten av att använda sådana vouchers för detta ändamål. Däremot har det saknats studier om som utgår detaljerna i detta specifika förslag. Denna rapport studerar kommissionens vouchersystem och jämför dess investerings- och kostnadspotential med två andra investeringsincitamentsmodeller, belöningar vid marknadsinträde och prenumerationer. Den tar särskilt hänsyn till hur tidsaspekter relaterade till de olika modellerna påverkar kapitalkostnaden för investerare. Rapporten konstaterar att vouchersystemet är det minst kostnadseffektiva av de tre modellerna. Detta betyder att den ekonomiska lämpligheten av dessa vouchers är ifrågasättbar, såvida inte de andra modellerna visar sig vara politiskt omöjliga att genomföra.

TLV:s arbetsgrupp för rapporten bestod av analytikern Carl Björvang och chefsekonomen Douglas Lundin. Denna rapport ska ses som ett förtryck som inte utesluter senare akademisk publicering.

Agneta Karlsson
Generaldirektör, TLV

Sammanfattning

För att utvärdera vouchersystemet som presenterades av EU-kommissionen är det nödvändigt att jämföra det med andra möjliga incitamentmodeller. TLV har valt att jämföra det med två av de vanligaste investeringsincitamentsmodellerna ur den akademiska litteraturen på området, dels belöningar vid marknadsinträde och dels prenumerationer. För att kunna jämföra modellerna uppskattade vi både de antibiotikautvecklingsinvesteringar som de förväntas orsaka och deras samhällskostnader. Detta resulterade i ett förhållande mellan investeringar och kostnad som återspeglar effektiviteten för vardera modell. Rapporten fann därigenom att:

Detaljerna är viktiga

Denna rapport understryker vikten av att titta på detaljerna i ett givet voucherincitamentssystem när man bedömer kostnadseffektivitet. När det gäller de vouchers som föreslås av EU-kommissionen är det särskilt viktigt att förstå effekten av tiden mellan när ett företag köper en voucher och när företaget kan dra nytta av den. Förslaget sätter denna tid till mellan två och sju år, beroende på vilken läkemedelsprodukt som vouchern används på. En så lång väntetid mellan köp och nytta innebär en betydande kapitalkostnad för köparen, vilket i sin tur minskar det pris denne är villiga att betala för vouchern och därmed incitamenten för potentiella antibiotikautvecklare.

Vouchers har låg kostnadseffektivitet

Resultaten av denna rapport indikerar att vouchers som ett sätt att stimulera antibiotikautveckling är förknippade med ett antal inneboende ineffektiviteter. En av dessa att de behöver säljas via auktion. Således baseras att deras pris, och därmed hur mycket incitament de ger, på den budgivare som har näst högst betalningsvilja, medan kostnaden för samhället baseras på den aktör som har högst betalningsvilja. En annan ineffektivitet är det osäkra priset på vouchers, vilket ökar risken för investerare och minskar de investeringar de är beredda att göra inom antibiotikautveckling.

Belöningar vid marknadsinträde är mest kostnadseffektiva

Av de tre incitamentsmodellerna som jämfördes i denna rapport var belöningar vid marknadsinträde mest kostnadseffektiva när det gäller att omvandla samhällskostnader till finansiering för antibiotikautveckling. Nyckelfaktorn för denna effektivitet är att belöningarna betalas ut i sin helhet direkt när antibiotikan har kommit ut på marknaden. Detta minskar kapitalkostnaderna för investerarna avsevärt och därmed ökar deras vilja att investera i utvecklingen av nya antibiotika. Dessutom minskar den fasta storleken för belöningar vid marknadsinträde risken för investerare och ökar därmed mängden investeringar.

Prenumerationer ger extra fördelar

Prenumerationer, som ibland kallas garanterade ersättning, hamnar mellan vouchers och belöningar vid marknadsinträde när det gäller sociala kostnader för antibiotikautveckling incitament för effektivitet. Deras utspridda betalningar medför viss kapitalkostnadsineffektivitet, men deras fasta betalningsbelopp gör att de liknar belöningar vid marknadsinträde när det gäller riskprofil. Därtill, eftersom betalningarna kan kombineras med krav på tillgänglighet och förvaltarskap kan välstrukturerade prenumerationerna ge extra fördelar.

Termer och begrepp

AMR – Antimikrobiell resistans, utvecklad förmågan hos mikrober, såsom bakterier, att motstå ämnen som tidigare använts för att behandla infektioner orsakade av dessa mikrober

Investerings-kostnadskvot – Förhållandet mellan investeringarna som ett givet incitament förväntas leda till och dess samhällskostnader

Investeringsincitament – Ett incitament som fungerar genom att locka investerare att investera i antibiotikautveckling för att få en belöning när produkten väl är på marknaden

Kapitalkostnad – Alternativkostnad för att binda kapital i en viss investering

Knuffincitament – Ett incitament som uppmuntrar och möjliggör antibiotikautveckling genom att stödja utvecklingsprocessen, ofta mot uppfyllnad av ett antal förutbestämda milstolpar

Kostnad för offentlig finansiering – Kostnaden för de negativa effekterna av skattefinansiering, såsom minskade incitament att arbeta

Belöningar vid marknadsinträde – Specificerade monetära belöningar som ges till utvecklaren av ett nytt antibiotikapreparat vid dess inträde på en marknad

Orginellt antibiotikapreparat – Ett antibiotikapreparat som skiljer sig tillräckligt från tidigare upptäckta antibiotika för att ge betydligt bättre resultat vid behandling av infektioner av en eller flera bakteriestammar

Prenumerationer – Alternativt garanterade ersättningar, en återkommande fast eller minimibetalning som betalas ut under en förutbestämd period

Robusthetsanalys – Analys av hur förändringar i olika parametrar påverkar resultaten av en studie

Samhällskostnader – Kostnad som ett givet incitament förväntas belasta samhället med, både i form av monetära utgifter och förlorade sjukvårdsvinster

Stewardship – Hantering av antibiotika för att begränsa utvecklingen av AMR

Tillgänglighet – I vilken grad en läkemedelsprodukt finns tillgänglig att köpa för patienter och vårdgivare

Vouchers – Överförbara dataexklusivitetsvouchers som förlänger dataexklusiviteten för det läkemedel som den appliceras på

1. Introduktion

Antibiotika har blivit en stapelvara i det moderna livet. De har gjort de flesta bakterieinfektioner triviala, hindrat många svåra sjukdomar från att bli dödliga och har möjliggjort modern kirurgi genom att drastiskt sänka riskerna för postoperativa infektioner. Ändå har bakteriernas naturliga utvecklingsförmåga, i kombination med oreglerad antibiotikaanvändning och brist på nyupptäckta preparat, satt det framtida utbudet av funktionella antibiotika på spel. Redan nu dör tusentals människor varje år av antibiotikaresistenta bakterier. Under de kommande decennierna kommer dock miljontals människor att dö i förtid av infektioner som tidigare sågs som behandlingsbara, med miljarder i tillhörande sjukvårdskostnader bara i Europa.

Detta är en framväxande global hälsokris som kräver politiska åtgärder. En stor del av detta arbete är inriktat på att säkerställa att de antibiotika som redan finns används på ett ansvarsfullt sätt, för att fördröja resistensutvecklingen. En annan del av arbetet är dock att uppmuntra utvecklingen av nya antibiotika, så att det tillkommer nya alternativ mot de bakterier som blivit resistenta mot våra nuvarande behandlingar.

De nyligen släppta förslagen till en uppdaterad EU-läkemedelslagstiftning inkluderar åtgärder ämnade att ta itu med både förvaltningen av befintliga antibiotika och utveckling av nya. Detta dokument kommer att fokusera på det senare, för vilket förslaget föreslår så kallade överförbara dataexklusivitetsvouchers (Transferable Exclusivity Voucher på engelska). Dessa ger den som utvecklar ett nytt antibiotikapreparat en voucher som kan användas för att förlänga det regulatoriska dataskyddet med 12 månader. Denna voucher behöver inte användas på antibiotikapreparatet, utan kan användas på valfritt läkemedel som uppfyller vissa kriterier. Det företag som utvecklade antibiotikapreparatet kan välja att använda vouchern på ett eget läkemedel eller sälja den till ett annat läkemedelsföretag.¹

Vid en hälsoekonomisk utvärdering av dessa vouchers skulle det ha varit fördelaktigt att kunna jämföra samhällskostnaderna för vouchersystemet med värdet av de nya antibiotika som skulle belönas med vouchers. Det finns dock två problem med detta. För det första, som Simoens & Spriet konstaterar, är det problematiskt att fastställa värdet av ett nytt antibiotikapreparat, eftersom det beror på en rad olika antaganden.² För det andra, även om ett nytt antibiotikapreparat får en voucher betyder det inte att vouchern var den enda bidragande faktorn till dess utveckling.

Lyckligtvis finns det ett annat sätt att utvärdera vouchermodellen förtjänster och det är att jämföra dem med andra former av incitament för forskning och utveckling av antibiotika. Om det antas att värdet av originella antibiotika kommer var högt men svåruppskattat kan vi istället studera vilken incitamentsmetod som skulle göra

¹ European Commission (2023a). För mer information, se 2.1.

² Simoens & Spriet (2021)

bidra till deras utveckling på det mest kostnadseffektiva sättet. Således kommer denna rapport jämföra vouchers med två andra föreslagna incitamentsprogram, nämligen belöningar vid marknadsinträde och prenumerationer.

2. Tidigare Studier

De senaste åren har det publicerats ett antal artiklar som porträtterar vouchers som en bra metod för att stimulera forskning och utveckling av originella antibiotika. Dubois, Moisson & Tirole visar t.ex. på att vouchers skulle vara mer gynnsamma än belöningar vid marknadsinträde i flertalet länder.³ Deras slutsatser beror dock på en skev modell som exempelvis inte räknar kostnaden för offentlig finansiering lika för de två incitamentsmodellerna.⁴ Den bygger också på en form av vouchers som skiljer sig väsentligt från de som föreslagits av EU-kommissionen.

En annan forskargrupp som varit positiva till vouchers är Boyer, Kroetsch & Ridley. I sin artikel försvarar de vouchers mot en rad argument som riktats mot dem.⁵ De jämför dock inte vouchers med några andra incitamentmodeller. Deras vouchermodell skiljer sig också från den i det nuvarande EU-lagförslaget i några viktiga avseenden.

Nästan alla förespråkare av vouchers har en sak gemensamt och det är att de utgått från vouchers som fungerar annorlunda än de som föreslås av EU-kommissionen. Även skeptiker till vouchers, så som Outterson & McDonnell, framför att ifall det måste finnas vouchers så måste dessa utformas på ett sätt som ger maximal önskad effektivitet.⁶ Ett gemensamt drag, argumenterat för av både Boyer et al. och Outterson & McDonnell är ett vouchersystem med flera nivåer, där den ökade dataskyddslängd som vouchern ger beror på användbarheten av det antibiotikapreparat som legat till grund för vouchern. En annan variant, som både Outterson & McDonnell och Dubois, Moisson & Tirole argumenterat för, är att använda försäljningen av vouchers som ett sätt att finansiera belöningar vid marknadsinträde eller andra incitamentsmetoder. Dubois, Moisson & Tirole gör detta genom att sätta ett fast pris på vouchern, vilket i princip gör den till en belöning vid marknadsinträde ur antibiotikautvecklarnas perspektiv. Istället är det längden på vouchern som bör bestämmas via auktion, så att den budgivare som kräver kortast dataskyddsförlängning får vouchern.

Ovan ser vi således att även de forskare som i allmänhet är positiva till vouchers inte nödvändigtvis är positiva till de vouchers som EU-kommissionen föreslår. Den flesta akademiska artiklar på ämnet är dock negativa till vouchers som en incitamentmetod för att stimulera till utveckling av nya originella antibiotika. Ett av de vanligaste argumenten mot vouchers är hur dyra beräknas bli, se t.ex. Rom & Kasselheim.⁷ Att bara argumentera för att vouchers skulle bli dyra är dock inte nödvändigtvis det samma som att säga att de inte bör introduceras. Om vouchers var dyra men mer kostnadseffektiva än andra incitamentsmodeller skulle de utgöra ett effektivt sätt att säkerställa antibiotikautvecklingens finansiering.

³ Dubois, Moisson & Tirole (2022)

⁴ Författarna arbetar för tillfället på en förbättra version av sin modell.

⁵ Boyer, Kroetsch & Ridley (2022)

⁶ Outterson & McDonnell (2016)

⁷ Rome & Kasselheim (2020)

De rena kostnaderna för vouchers är långt ifrån det enda argumentet emot dem. Årdal et al. tar upp att vouchers överkompensation företagen som köper dem, att de inte adresserar tillgänglighets- eller stewardshipfrågor och att de kommer att få negativa följd effekter på den bredare läkemedelsmarknaden.⁸ Anderson, Wouters & Mossialos tar också upp överbetalning- och tillgänglighetsfrågor samt problemet med att säkerställa att de antibiotika som belönas med vouchers har betydande kliniskt värde.⁹ Van de Wiele et al. berör också överkompensation, även om dess främsta argument mot vouchers är att i EU-lagstiftningsförslaget erbjuder dataskydd- snarare än patentförlängning, vilket innebär att de inte kommer att vara relevanta för de flesta läkemedel, vilket i sin tur begränsar konkurrensen om dem och därmed deras pris.¹⁰ Sedan finns det en mängd artiklar och andra dokument, såsom Årdal, Lacotte & Ploy, Läkare Utan Gränser et al. och Nederländerna, som pekar på hur olika relevanta intressentgrupper är emot vouchers, vilket skapar betydande politiska hinder för deras genomförande.¹¹

Även om argumenten mot vouchers som presenterats ovan är viktiga att överväga så är de inte övertygande på egen hand. Överkompensation kan vara en källa till ineffektivitet, men om andra former av incitament skulle visa sig än mer ineffektiva skulle vouchers fortfarande vara att föredra. Tillgång och stewardship är båda viktiga för användbarheten av de antibiotika som får belöningar men kan om nödvändigt hanteras genom andra medel. Det är också viktigt att de antibiotika som belönas har klinisk betydelse, men detta problem delas med alla andra incitamentsmetoder som är frikopplade från användning och försäljning.¹² Problemet med dataskydd- kontra patentförlängning behöver inte vara ett problem i sig, särskilt eftersom det faktiskt kan hjälpa till att begränsa kostnaderna för vouchersystemet. Inte heller motståndet mot vouchers från intresseorganisationer bör ses som en deal-breaker, eftersom andra incitamentssystem står inför sina egna politiska svårigheter.

Det som saknas i den nuvarande litteraturen, som skulle kunna ge en mer definitiv vägledning till beslutet om huruvida vouchers eller annat incitament är att föredra, är en systematisk och rättvis jämförelse mellan relevanta incitamentsmetoder. Detta papper syftar till att ge en sådan jämförelse. Genom att skapa modeller som använder samma mätvärde för att jämföra de olika incitamenten, kan kostnaderna och fördelarna med vardera metod studeras, jämföras och utvärderas.

2.1. EU-kommissionens voucherförslag

För att förstå de potentiella effekterna av det EU-kommissionens voucherförslag, kommer den följande texten beskriva detaljerna i förslaget. I förslaget till ny läkemedelsförordning, publicerad den 26 april 2023, föreslog EU-kommissionen vad de kallar en överförbar dataexklusivitetsvoucher.¹³ Den föreslagna vouchern har

⁸ Årdal et al. (2023)

⁹ Anderson, Wouters & Mossialos (2022)

¹⁰ Van de Wiele et al. (2023)

¹¹ Årdal, Lacotte & Ploy (2021), Médecins Sans Frontières et al. (2022) och Netherlands (2022)

¹² Läs Outtersson (2014) and Kotwani et al. (2022) för diskussioner om varför denna frikoppling är nödvändig.

¹³ European Commission (2023a)

flera egenskaper, beskrivna i artiklarna 40-43, som är viktiga för att beräkna hur mycket investerare kommer att vara villiga att betala för en voucher och hur mycket den kommer att kosta för samhället.

Den första egenskapen är att vouchern, som namnet antyder, är överlåtbar. Detta innebär att den inte nödvändigtvis förlänger det aktuella antibiotikapreparatets dataexklusivitet. Snarare kan vouchern användas på ett annat läkemedel som utvecklaren äger eller säljas till en tredje part för användning på deras produkt.

Den andra egenskapen är, också som namnet antyder, att vouchern förlänger längden på dataexklusiviteten för det läkemedlet som den används på. Detta betyder att det inte förlänger patentskyddet. Därför kommer det bara att förlänga den tid som läkemedlet skyddas från generisk konkurrens om dataexklusivitet, och dess tillhörande marknadsexklusivitet, sträcker sig längre än patentskyddsperioden och dess tillägg.

Den tredje egenskapen är att vouchern är begränsad till en ägarskapsöverföring. Således är det bara företaget som tilldelas vouchern eller dess första köpare som kan använda den. Detta förhindrar spekulativa investerare från att köpa vouchern i hopp om att sälja den vidare med vinst.

Den fjärde egenskapen är dess längd på 12 månader. Det betyder att varje voucher ger den som använder den en standardiserad dataexklusivitetsförlängning på ett valfritt läkemedel, oberoende av det medicinska värdet eller andra överväganden som rör det underliggande antibiotikapreparatet. Marknadspriset på vouchern kommer därmed att motsvara hur mycket 12 månaders ytterligare dataexklusivitet skulle vara värt för potentiella budgivare.

Den femte egenskapen är att en voucher endast kan tillämpas på ett läkemedel inom de första fyra åren av dess dataexklusivitet. Således måste potentiella köpare införskaffa vouchern i god tid innan dataexklusivitetsutgången på den produkt de avser tillämpa den på. Eftersom den föreslagna lagstiftningen också ändrar dataexklusivitetslängden på läkemedel, med en tidsperiod mellan 6 och 11 år beroende på en rad faktorer, kommer detta i sin tur bero på egenskaperna hos det specifika läkemedlet.

Diagram 1. Tidslinje för vouchertillämpning och -användning

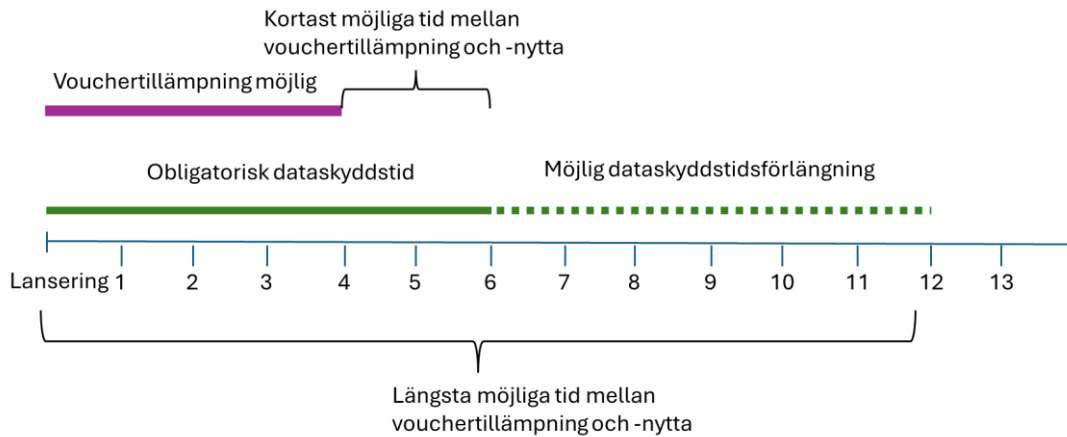
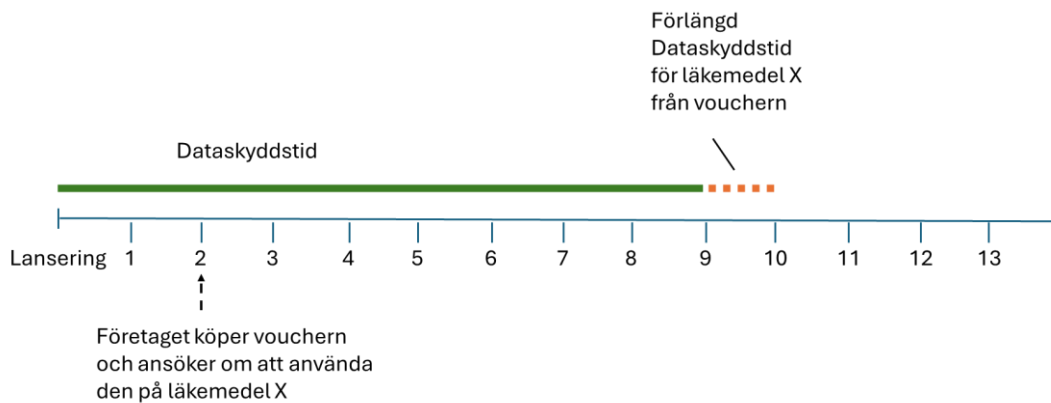


Diagram 2. Exempel på vouchertillämpning och -användning

Exempel



Som kan ses ovan innebär de nuvarande dataskyddstids- och voucherförslagen att det kan komma att längden mellan aktivering och nytta av en voucher kan variera substantiellt. Å ena sidan, om ett företag köper en voucher samma år som lanseringen av produkten de vill tillämpa den på, och den produkten får hela 11 års dataskydd, skulle det innebära att företaget får vänta 11 år tills de får något nytta av vouchern. Om företaget däremot köper vouchern under det fjärde året efter lanseringen, och produkten bara får sex års dataskydd, skulle bara behöva vänta två år mellan aktivering och nytta.

Den sjätte och sista relevanta voucheregenskapen är att tilldelningen av vouchers är begränsad i både tid och antal. Inga vouchers får delas ut senare än 15 år efter att förordningen trätt i kraft. Det får inte heller delas ut fler än sammanlagt 10 vouchers.

3. Metod

För att kunna jämföra vouchers, belöningar vid marknadsinträde och prenumerationer måste vi inse att dessa incitament inte är till för att i en direkt bemärkelse 'köpa' nya originella antibiotika. För det första, liksom all annan forsknings- och utveckling så finns det ingen magisk summa investeringar som kan garantera att ett nytt originellt antibiotikapreparat faktiskt kommer att bli tillgängligt, än mindre att det kommer att få substantiell klinisk betydelse. Således kan vi endast göra en uppskattning av hur stora investeringar som kan behöva allokeras till en uppsättning antibiotikaforsknings- och utvecklingsprojekt för att något av dem ska bära frukt.

För det andra måste vi hålla i åtanke att i princip inget nytt antibiotikapreparat kommer att få all sin finansiering från de föreslagna incitamenten. Den underliggande forskningen som kom fram till att ett givet kemiskt preparat är en potentiellt antibiotikakandidat kommer nästintill uteslutande ha kommit från akademisk forskning som grundats på statlig och icke-vinstdrivande forskningsfinansiering. Utöver detta finns ett antal statliga och välgörenhetsbaserade organisationer som ger hjälp och stöd, inklusive GARDP och CARB-X, till antibiotikautvecklare.^{14, 15} Till och med när vinstdrivande intressen tagit över majoriteten av investeringsansvaret kommer dessa att ta samtliga av preparatets potentiella inkomstkällor i beaktan vid investeringsbeslut, inklusive de incitament som diskuteras här, andra incitament som kan komma att tillfalla preparatet samt dess kommande globala försäljning.

Således kan vi inte enbart räkna ut och jämföra samhällskostnaderna (C_i) för en given incitamentmetod. Vi behöver istället ta i beaktan hur stora investeringar (I_i) som vardera metod borde leda till. I denna rapport räknar vi detta som den maximala investeringssumman som fortfarande skulle leda till en förväntad vinst för investerarna. Genom att sedan dela dessa investeringar med samhällskostnaderna får vi fram ett effektivitetsmått (E_i), en investerings-kostnadskvot, som på ett rättvisande sätt kan användas för att jämföra incitamentens ekonomiska nytta:

$$E_i = \frac{I_i}{C_i}$$

För att kunna jämföra incitamentsmetoderna måste den generella konstruktionen för både investeringarna och samhällskostnadernas följa samma struktur. Eftersom incitamenten fungerar på olika sätt måste dock specifika modeller ställas upp för vardera av metoderna.

¹⁴ För nuvarande alternativa finansieringsmöjligheter, se t.ex. GARDP (2023) och CARB-X (2023).

¹⁵ Det bör noteras att med det nuvarande förslaget från EU-kommissionen så är det fullt möjligt för ett antibiotikapreparat som finansierats fullständigt med andra medel, så som statsstöd från andra länder så som USA eller Kina, att få en voucher. Således kan den europeiska hälsosektorn beläggas med substantiella kostnader utan att vouchersystemet varit en bidragande faktor i utvecklingen av det aktuella antibiotikapreparatet.

3.1. Vouchers

Vouchersystem kan konstrueras på många olika sätt.¹⁶ Som tidigare nämnts i 2.1 så har det voucherförslag som EU-kommissionen presenterat en rad specifika egenskaper som får följdverkningar på dessa vouchers investerings-kostnadskvot. För att vara relevant för den pågående policydebatten kommer kalkylerna kring vouchers här att vara baserad på dessa egenskaper.

För att kunna räkna ut investerings-kostnadskvoten (E_V) för de vouchers som EU-kommissionen föreslagit behöver en rad variabler tas i beaktan. För det första måste vi förstå hur priset på en voucher bestäms. För att göra det måste vi anta att säljaren strävar efter det högst möjliga priset, medan köparen vill betala så lite som möjligt. Således kommer säljaren acceptera det högsta budet som läggs, medan köparen inte kommer att lägga ett högre bud än vad som behövs för att säkra vouchern. Detta innebär att priset kommer att bestämmas av hur mycket den näst högsta budgivaren är villig att betala, vilket i sin tur bör vara den högsta summa som fortfarande ger dem en förväntad vinst av att köpa vouchern.

Denna brytpunkt kan beräknas genom att se hur mycket vouchern skulle betyda för den aktuella budgivaren, alltså deras vinst med och utan vouchern. Vi kan beskriva detta som deras försäljning under monopol (S_{V2nd}^M) minus deras kostnader under monopol (X_{V2nd}^M), från vilket vi sedan drar av från deras försäljning under konkurrens (S_{V2nd}^O) minus deras kostnader under konkurrens (X_{V2nd}^O), vilket sammantaget blir $(S_{V2nd}^M - X_{V2nd}^M) - (S_{V2nd}^O - X_{V2nd}^O)$. Vi måste sedan ta i beaktan att denna vinst görs ett antal år efter voucherköpet, så vi måste justera för kapitalkostnaden för denna period $((1-Z)^J)$.

Utöver detta måste vi ta i beaktan att forskning- och utvecklingsfinansiering inte sker vid tidpunkten för marknadsinträdet, utan under ett antal år innan. Således måste vi justera för kapitalkostnaden under denna period $((1-Z)^Y)$. Denna finansiering kommer också med betydande risker. Vissa av dessa risker kan minimeras genom att investera i flera antibiotikaprojekt samtidigt. Samtidigt går det inte att helt undvika risken att ett givet antibiotikapreparat inte blir godkänt eller att det inte kommer att uppfylla kraven för att bli tilldelad en voucher. Till detta tillkommer risken kopplad till den höga potentiella volatiliteten i prissättningen på vouchers. Om vi benämner denna risk $(1-R_V)$ så kommer vi fram till följande ekvation:

$$I_v = \left(\left((S_{V2nd}^M - X_{V2nd}^M) - (S_{V2nd}^O - X_{V2nd}^O) \right) * (1 - Z)^J * ((1 - Z)^Y) * (1 - R_V) \right)$$

För att kunna beräkna samhällskostnaden av en voucher behöver vi uppskatta kostnaden för försäljning av det läkemedel det tillämpas på under monopol jämfört med under konkurrens. Detta kan beräknas som kostnaden för läkemedlet under monopol (S_V^M) minus kostnaden för läkemedlet (S_V^O) och generika (L) under konkurrens. Vi måste även ta i beaktan den hälsomässiga förlusten för de patienter som inte kommer att få tillgång till läkemedlet på grund av monopolpriset (U). Därutöver måste vi ha i åtanke att dessa kostnader uppstår ett antal år efter att det berörda antibiotikapreparatet kommit ut på marknaden. Således måste vi justera

¹⁶ För några olika varianter, se t.ex Dubois, Moisson & Tirole (2022), Boyer, Kroetsch & Ridley (2022) och Outtersen & McDonnell (2016).

dem med en samhällsdiskonteringsränta $((1-D)^J)$. Därigenom kommer vi fram till följande kostnadsekvation:

$$C_V = (S_V^M - (S_V^O + L) + U) * (1 - D)^J$$

Detta ger följande ekvation för att räkna ut vouchrarnas investerings-kostnadskvot:

$$E_V = \left(\frac{\left(\left((S_{V2nd}^M - X_{V2nd}^M) - (S_{V2nd}^O - X_{V2nd}^O) \right) * (1 - Z)^J * ((1 - Z)^Y) * (1 - R_V) \right)}{(S_V^M - (S_V^O + L) + U) * (1 - D)^J} \right)$$

3.2. Belöning vid marknadsinträde

En av anledningarna till att belöningar vid marknadsinträde är en av de mest omtalade incitamentsmodellerna är dess enkelhet. De är egentligen bara en engångsbetalning som sker närhelst ett giltigt antibiotikapreparat kommer ut på marknaden. Även om det finns förslag på hur belöningar vid marknadsinträde potentiellt kan förbättras, så skulle dessa förslag öka deras komplexitet. Därför kommer vi i denna rapport utgå från en enkel belöning vid marknadsinträde.

På grund av deras relativa enkelhet är kalkylerna för att räkna ut investerings-kostnadskvoten för belöningar vid marknadsinträde (E_R) mindre komplexa än för vouchers.¹⁷ För att beräkna de förväntade investeringarna (I_R), behöver vi utgå från belöningens storlek (A). Precis som med vouchern måste denna sedan justeras med kapitalkostnaderna för perioden mellan att investeringarna görs och utbetalningen sker $((1-Z)^Y)$, likväl som belöningar vid marknadsinträdes specifika riskpremium $(1-R_T)$.¹⁸ Detta leder till följande ekvation:

$$I_R = A * (1 - Z)^Y * (1 - R_T)$$

Den förväntade samhällskostnaden för belöningar vid marknadsinträde (C_R) är den samma som belöningens storlek (A):

$$C_R = A$$

Detta ger följande ekvation för att räkna ut belöningar vid marknadsinträdes investerings-kostnadskvot:

$$E_R = \frac{(A * (1 - Z)^Y * (1 - R_T))}{A}$$

3.3. Prenumerationer

Likt vouchers, men olikt belöningar vid marknadsinträde, kan prenumerationer konstrueras på en myriad olika sätt. Här kommer vi att utgå från en enkel form av prenumeration med en fast årlig betalning som löper över ett förutbestämt antal år.

¹⁷ I Bilaga I kommer vi introducera några ytterligare variabler som gör uträkningarna något mer komplexa.

¹⁸ Riskpremien för belöningar vid marknadsinträde och prenumerationer är lägre, eftersom värdet av dessa är känt i förväg för investerarna, medan värdet av en voucher endast uppenbaras efter att investeringarna gjorts. Således är de återstående riskerna att preparatet inte blir godkänt eller att det inte uppfyller kraven för en belöning. Se Resultat för vidare discussion.

Precis som för belöningar vid marknadsinträde så skulle storleken på betalningarna offentliggöras i förväg. Denna modell är också byggd på antagandet att belöningsdelen av prenumerationen är separat från aspekter så som tillgänglighet och stewardship, vilka ofta lyfts som fördelar med prenumerationer. Således kommer rapporten inledningsvis att bortse från både kostnaderna och fördelarna med dessa aspekter, med utgångspunkten att de kan hanteras separat.¹⁹

Vid beräkningen av investerings-kostnadskvot för prenumerationer (E_S) är den viktigaste aspekten att prenumerationer, till skillnad från belöningar vid marknadsinträde, betalas ut över en längre tidsperiod. Därför måste vi, när vi beräknar de förväntade investeringarna från prenumerationer (I_S) måste vi justera den årliga utbetalningen (B) med den kapitalkostnad (Z), så att det reflekterar det genomsnittliga värdet av utbetalningarna för mottagaren. Detta kan göras genom att ta värdet för det första året (B/N) och nuvärdet för de följande utbetalningarna till prenumerationen upphör $((B/N) * ((1 - (1 + Z)^{1-N}) / Z))$. Sedan, likt med de andra incitamenten så justerar vi för kapitalkostnaden mellan investering och aktivering av prenumerationen $((1 - Z)^Y)$ och den prenumerationsspecifika riskpremien $(1 - R_S)$. Genom detta kommer vi fram till följande ekvation:

$$I_S = \left(\left(\frac{B}{N} + \frac{B}{N} * \frac{(1 - (1 + Z)^{1-N})}{Z} \right) * (1 - Z)^Y * (1 - R_S) \right)$$

Prenumerationernas samhällskostnader (C_S) måste också ta deras tidsperiod i beaktan. Detta kan göras på samma sätt som för investeringarna, men med samhällsdiskonteringsräntan (D) istället för kapitalkostnaderna. Detta ger följande ekvation:

$$C_S = \frac{B}{N} + \frac{B}{N} * \frac{(1 - (1 + D)^{1-N})}{D}$$

Detta ger följande ekvation för att räkna ut prenumerationernas investerings-kostnadskvot:

$$E_S = \frac{\left(\left(\frac{B}{N} + \frac{B}{N} * \frac{(1 - (1 + Z)^{1-N})}{Z} \right) * (1 - Z)^Y * (1 - R_S) \right)}{\frac{B}{N} + \frac{B}{N} * \frac{(1 - (1 + D)^{1-N})}{D}}$$

¹⁹ I Bilaga I kommer vi att visa på hur prenumerationernas investerings-kostnadskvot påverkas om vi inkluderar dessa.

4. Resultat

För att kunna jämföra investerings-kostnadskvoten för de olika antibiotikautvecklingsincitamenten måste vi sätta siffror på de variabler som vi identifierat i föregående avsnitt. För att göra det kommer vi nedan att gå igenom de tre incitamentsmodellerna för att se hur mycket de förväntas kosta och hur mycket investeringar de förväntas leda till. Vi kommer sedan att jämföra incitamentens resultat.

4.1. Vouchers

För att räkna ut hur stora investeringar som vouchers förväntas leda till kommer vi att utgå från data som EU-kommissionen givit ut i den konsekvensbedömning som de publicerat i samband med lagförslaget.²⁰ De beräknade att $(S_{V2nd}^M - X_{V2nd}^M) - (S_{V2nd}^O - X_{V2nd}^O)$ kommer att uppgå till 253 miljoner €. ²¹ Deras konsekvensbedömning antar även en kapitalkostnadsnivå på 10%, vilket denna rapport också kommer att hålla sig till.

EU-kommissionens konsekvensbedömning innehöll dock inte någon värdering av den riskpremium som voucherinvesterar kommer att kräva, så den måste vi uppskatta. För vouchers kan riskpremien delas upp i tre komponenter. Dels finns risken att investeringarna inte leder till ett funktionellt antibiotikapreparat, dels att ett utvecklat preparat inte uppfyller kraven för en voucher²² och dels att prisvolatiliteten för vouchers. Investerar kan hantera de två första komponenterna genom att sprida sina investeringar över olika forsknings- och utvecklingsprojekt, så de kan hållas ganska låga.²³ Prisvolatiliteten kan dock inte undgås genom att sprida investeringarna, eftersom varje framgångsrikt antibiotikapreparat kommer att utsättas för den. Baserat på detta, om vi gör relativt försiktiga estimat, kan vi uppskatta den kombinerade risken för de två första komponenterna till 5%, medan den tredje också kan uppskattas till 5%. Detta leder till en kombinerad riskpremium för voucher (R_V) på 10%.

Utöver detta måste vi uppskatta de tidsperioder som kommer att vara aktuella för voucherinvesterar. För det första, som vi sett i 2.1, så har EU-kommissionen föreslagit att en voucher måste tillämpas inom de fyra första åren av ett läkemedels

²⁰ European Commission (2023b)

²¹ EU-kommissionens konsekvensbedömning kom fram till ett värde på 205 miljon €. Detta var dock efter en justering med två års kapitalkostnad (på 10%). Eftersom vår modell tar kapitalkostnaderna i beaktan separat så måste få bort dessa från bedömningens uppskattning, vilket leder till ett nytt estimat på 253 miljoner ($205/(1-0,1)^2 = 253$).

²² Detta kan ske antingen genom att antibiotikapreparatet blir godkänt efter att voucherförslaget tidsgräns på 15 år löpt ut, efter att det maximala antalet vouchers (10) redan har delats ut, eller att preparatet inte lever upp till de krav som ställs för att få en voucher.

²³ För vidare discussion om hur diversifiering minskar investeringsriskerna inom läkemedelsforskning och -utveckling, se U.S. Congress, Office of Technology Assessment (1993: 276-280).

dataskydd. Ifall vi antar att vouchern köps och tillämpas under det fjärde dataskyddsåret, vilket är det som vore mest fördelaktigt för köparen, så skulle köparen få ut värdet av vouchern två till sju år efter inköpet. Om vi sedan tar i beaktan att läkemedlet måste vara beroende av dataskydd snarare än patent för sin marknadsexklusivitet så är det troligare att det läkemedel som vouchern tillämpas på har ett relativt långt dataskydd. Således är det rimligt att anta att den genomsnittliga dataskyddslängden som detta läkemedel har kvar vid inköpstillfället är 5 år (J). Till skillnad från köptillfället så kan vi anta att investeringar kommer att ske löpande under forsknings- och utvecklingsprocessen. För enkelhetens skull måste vi dock arbeta med en genomsnittsuppskattning här också och då vore 4 år ett rimligt estimat(Y).

Om vi sätter in de ovanstående värdena i voucherinvesteringsekvationen får vi följande uträkning:

$$I_v = (253) * (1 - 0.1)^5 * ((1 - 0.1)^4) * (1 - 0.1) = 88.22$$

Således, för varje antibiotikapreparat som får en voucher skulle vouchersystemet uppskattningsvis bidra med 88.22 miljoner € till dess forskning och utveckling.

För att förstå samhällskostnaden för en voucher måste vi först beräkna kostnaden för att köpa in medicin till monopolpris ($S_v^M - (S_v^O + L)$). För detta kan vi fortsätta använda uppgifterna från EU-kommissionens konsekvensbedömning, vilken estimerar denna kostnad till 283 miljoner €. Efter det kan vi åter använda kommissionens konsekvensbedömning för att få ut ett estimat på 158 miljoner € i uteblivna hälsovinster (U). Sedan kan vi tillämpa en relativt vanligt samhällsdiskonteringsränta (D) om 3%. Om vi applicerar dessa värden, och samma J som vid investeringsberäkningen, får vi följande uträkning av en vouchers samhällskostnad:

$$C_v = (283 + 158) * (1 - 0.03)^5 = 378.7$$

Således, för varje antibiotikapreparat som tilldelas en voucher, uppskattas samhällskostnaden till nära 379 miljoner €. Således, om vi litar på värdena som vi lagt in i ekvationerna, får vouchers följande investerings-kostnadskvot:

$$E_v = \frac{(253 * (1 - 0.1)^5 * ((1 - 0.1)^4) * (1 - 0.1))}{((283 + 158) * (1 - 0.03)^5)} = \frac{88.22}{378.7} = 23\%$$

Av detta kan vi dra slutsatsen att, för varje €1 som en voucher skulle kosta det europeiska samhället så beräknas det leda till 23 cents i antibiotikaforskning och -utveckling.

4.2. Belöningar vid marknadsinträde

Både investeringspotentialen och samhällskostnaden är betydligt enklare att räkna ut för en belöningar vid marknadsinträde jämför med en voucher. Det första vi måste veta när vi räknar ut investeringen är summan belöningens storlek. Eftersom belöningen sätts politiskt, snarare än av marknaden, kan den sättas till det värde som ses som optimalt. För att kunna genomföra en jämförelse måste vi dock anta ett visst belöningsvärde. Vi kan därför anta att belöningen (A) är lika stor som kostnaden för monopolinköp från voucheruträkningen, alltså 283 miljoner €. Vi

använder även samma Z och Y som för kupongerna, det vill säga 10% och 4 år. Sist bedömer vi den riskpremie som krävs för belöningar vid marknadsinträde.

Eftersom belöningar vid marknadsinträde inte är föremål för prisvolatilitet, är de bara föremål för de mer diversifierbara riskerna att misslyckas med att utveckla ett fungerande läkemedel och att inte få en belöning. Eftersom den kombinerade riskpremien som krävs för dessa risker tidigare fastställdes till 5 %, kommer den att användas som riskpremie (R_T). Därav kan vi uppskatta investeringarna i samband med en belöning vid marknadsinträde enligt följande:

$$I_R = 283 * ((1 - 0.1)^4 - (1 - 0.05)) = 176.39$$

Så för varje antibiotikapreparat som får en belöning vid marknadsinträde bör det leda till cirka 176 miljoner € i investeringar.

Kostnaden för kupongerna är enkel att beräkna, eftersom den är lika med storleken på belöningen vid marknadsinträde:

$$C_R = 283$$

Således bör varje antibiotikapreparat som får en belöningen vid marknadsinträde bör det kosta samhället 283 miljoner €. Därför, om vi lutar på dessa värden, bör vi komma fram till följande investerings-kostnadskvot:

$$E_R = \frac{(283 * ((1 - 0.1)^4 - (1 - 0.05)))}{283} = \frac{176.39}{283} = 62\%$$

Därför kan vi dra slutsatsen att för varje €1 som belöningar vid marknadsinträde sannolikt kommer att kosta det europeiska samhället, beräknas de ge en avkastning på 62 cent i antibiotikainvesteringar.

4.3. Prenumerationer

Prenumerationer liknar på många sätt belöningar vid marknadsinträde, men med ett tidsfördröjningsmoment. Som sådan kommer vi att anta att den nominella summan av belöningen i prenumerationen är densamma som för belöningar vid marknadsinträde, på 283 miljoner €. Vi kommer då att anta att en 20 års prenumerationstid (N). Kapitalkostnaden (Z) kommer att vara 10 %, samma som för de andra incitamenten. Vi utgår också från att prenumerationerna är juridiskt bindande, så att det inte finns någon extra risk för betalningsmisslyckanden under belöningsperioden, vilket innebär att riskpremien för teckningen (R_F) bör vara 5 %, precis som för belöningar vid marknadsinträde. Som sådan kan vi uppskatta investeringarna i samband med en prenumeration enligt följande:

$$I_S = \left(\left(\frac{283}{20} + \frac{283}{20} * \frac{(1 - (1 + 0.1)^{1-20})}{0.1} \right) * (1 - 0.1)^4 * (1 - 0.05) \right) = 82.6$$

Således, för varje antibiotikapreparat som får en prenumeration bör prenumerationssystemet leda till cirka 83 miljoner € i antibiotikainvesteringar.

Med ett sammanlagt belopp på 283 miljoner € och en löptid på 20 år, och förutsatt en samhällsdiskonteringsränta (D) på 3 %, samma som för vouchers, beräknas samhällskostnaden till:

$$C_s = \frac{283}{20} + \frac{283}{20} * \frac{(1 - (1 + 0.03)^{1-20})}{0.03} = 216.83$$

Således bör varje antibiotikapreparat som får en prenumeration kosta samhället 217 miljoner €. Därför, om vi litar på värdena som används i dessa modeller, bör vi komma fram till följande investerings-kostnadskvot för prenumerationer:

$$E_s = \frac{\left(\left(\frac{283}{20} + \frac{283}{20} * \frac{(1 - (1 + 0.1)^{1-20})}{0.1} \right) * (1 - 0.1)^4 * (1 - 0.05) \right)}{\frac{283}{20} + \frac{283}{20} * \frac{(1 - (1 + 0.03)^{1-20})}{0.03}} = \frac{82.6}{216.83} = 38\%$$

Således kan vi dra slutsatsen att för varje €1 som prenumerationer sannolikt kommer att kosta det europeiska samhället, beräknas det ge en avkastning på 38 cent i antibiotikainvesteringar.

4.4. Jämförelse

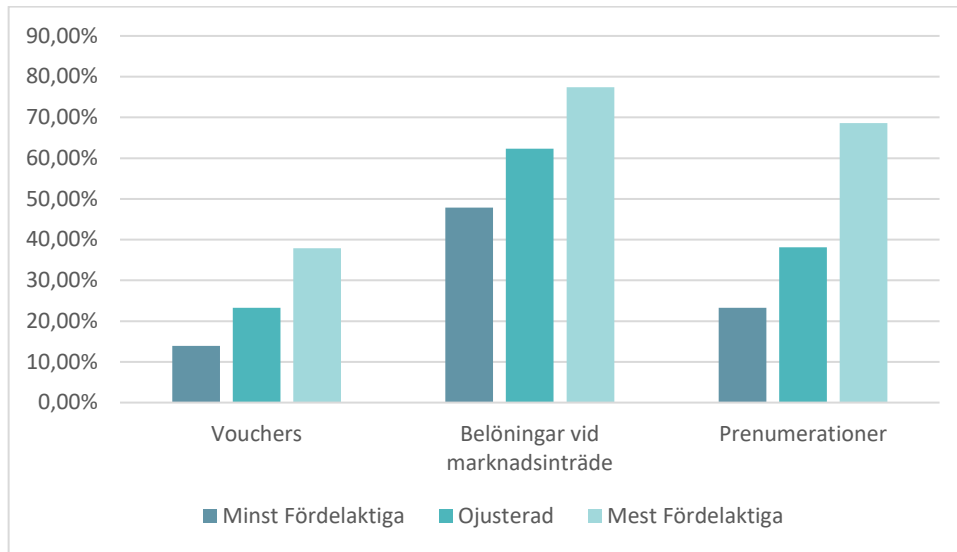
Resultaten visar på betydande skillnader mellan de olika incitamentsprogrammen för nya antibiotika som tas upp i denna artikel. Som framgår nedan har kuponger den minst effektiva investerings-kostnadskvoten, medan belöningar vid marknadsinträde har den mest effektiva, med abonnemang emellan dem:

Diagram 3. Beräknad investerings-kostnadskvot



Dessutom tyder robusthetsanalysen på att resultaten är ganska stabila.²⁴ Som visas nedan följer de minst och mest gynnsamma scenarierna för var och en av modellerna samma mönster som deras prognostiserade scenarier. Exempelvis är det mest gynnsamma scenariot för vouchers mindre effektivt än det minst gynnsamma scenariot för belöningar vid marknadsinträde:

²⁴ Se Bilaga I.

Diagram 4. Resultatens robusthet

Därför kan vi vara säkra på slutsatsen att belöningar vid marknadsinträde ger det mest effektiva förhållandet mellan investeringar och kostnader, följt av prenumerationer. Vouchers är det minst kostnadseffektiva alternativet.

5. Diskussion och slutsatser

Från den här studien kan vi dra slutsatsen att vouchersystemet, som det beskrivs i den föreslagna EU-lagstiftningen, har betydligt lägre investerings-kostnadskvot än de andra incitamenten som undersökts i denna rapport. Denna låga investerings-kostnadskvot beror till stor del på den omfattande kapitalkostnaden som orsakas av förseningen mellan köpet av en voucher och dess nytta, skillnaden i betalningsvillighet mellan den högstbjudande och näst högstbjudande, samt de direkta och indirekta kostnaderna av längre marknadsexklusiviteter. Sammantaget är vouchers ungefär hälften så effektiva när det gäller att översätta samhällskostnader till antibiotikainvesteringar som prenumerationer och en tredjedel så effektiva som belöningar vid marknadsinträde. Ur ett betalarperspektiv bör vouchers därför ses som det minst föredragna alternativet för att stimulera utvecklingen av nya antibiotika.

Ett ytterligare problem med vouchers, jämfört med de andra incitamenten, är att den faktiska belöningsnivån inte är direkt justerbar. Till skillnad från belöningar vid marknadsinträde och prenumerationer, där en nominell belöningsnivå sätts av den som utfärdar dem, kan kupongerna endast justeras genom längd och villkor. Således, med den låga investerings-kostnadskvoten, finns det en betydande risk att villkoren för vouchern kommer att ställas så att inga investeringar faktiskt kommer att ske på grund av dem, eftersom den rationella högsta investeringsgränsen inte skulle täcka de forsknings- och utvecklingskostnader som behövs för att ta fram ett nytt antibiotikapreparat. Alla potentiella investeringar skulle därför ses som bortkastade.

Det finns därför en risk att skapa en situation där införandet av vouchers politiskt ses som ett sätt att hantera antibiotikautvecklingsfrågan, samtidigt som det inte kommer att leda till några faktiska investeringar. I det fallet är det troligt att det skulle ta flera år att fastställa att voucherprogrammet misslyckats och ännu längre att utarbeta strukturerna för ett nytt incitamentsystem. Därför kan voucherprogrammet potentiellt försena implementeringen av ett väl fungerande incitamentsprogram med många år.

En annan risk är att nya antibiotika kommer att utvecklas, men att vouchrarna har liten eller ingen inverkan på deras utvecklingsprocess. Medan var och en av incitamentsmetoderna innebär en risk för att överkompensera investerare, löper vouchers en extra hög risk att inte påtagligt uppmuntrar investerare men ändå skapa höga samhällskostnader. Antibiotikapreparatet i fråga kan ha finansierats på andra sätt, till exempel genom fungerande system som lanserats av andra länder eller organisationer, eller för att efterfrågan på nya antibiotika blir så stor att marknadspriserna gör ny utveckling lönsam. Eftersom det inte finns någon bestämmelse i det nuvarande EU-lagstiftningsförslaget för att säkerställa att vouchersystemet haft en betydande inverkan på utvecklingen av ett antibiotikapreparat som får en voucher, kan det på grund av sin låga effektivitet orsaka ökade samhällskostnader för liten eller ingen nytta.

Detta är dock inte att säga att de två andra incitamentsmodellerna inte har sina egna problem. Dessa är framförallt politiska. Vouchers kan införas som en rättslig åtgärd, utan några direkta finansieringsinstrument, medan kräver både belöningar vid marknadsinträde och prenumerationssystemen politiska beslut som tilldelar specifik finansiering för dem. Detta betyder att även om de genererar höga indirekta kostnaderna för patienter och skattebetalare, samt kan bidra till känslan av bristande demokratiskt ansvarstagande som länge plågat EU, kommer vouchers sannolikt kräva mindre politiskt kapital att genomföra än de andra incitamenten. Dessutom, eftersom vouchers av nödvändighet är EU-omfattande, lider de inte av de potentiella fripassagerar- och samordningsutmaningar som belöningar vid marknadsinträde och prenumerationer kan stöta på, eftersom båda dessa skulle behöva stödjas av en EU-omfattande koalition av stater för att bli ekonomiskt genomförbara.

Om en sådan koalition inte kan skapas kanske vare sig belöningar vid marknadsinträde eller prenumerationer är funktionella alternativ. I så fall kan valet stå mellan vouchers och ingen lösning. Om så är fallet kan det vara fördelaktigt för EU att undersöka hur vouchersystemet kan förbättras, till exempel i linje med några av förslagen som finns i den akademiska litteraturen på ämnet. Men om inga ändringar görs är det nuvarande vouchersystemet så ineffektivt att denna rapport inte kan dra någon slutsats gällande om vouchers är att föredra jämfört med att inte göra någonting.

6. Bilagor

6.1. Robusthetsanalys

Rapporten presenterar beräkningar för hur man kan utvärdera värdet av tre incitamentsmetoder för att stimulera antibiotikaforskning och -utveckling, nämligen vouchers, MER och prenumerationer. Även om den finner att metoderna har markant olika investerings-kostnadskvoter, är det viktigt att förstå att dessa förhållanden både är beroende av de använda modellerna och på de antaganden som gjorts för att uppskatta värdena för några av variablerna. Därför är det viktigt att studera resultatens robusthet vid rimliga förändringar av dessa modeller och variabelvärden.

De modeller som använts i rapporten inkluderar de viktigaste variablerna för att beräkna värdet av de olika incitamenten. Vissa andra överväganden har dock gjorts i litteraturen kring främjande av antibiotikaforskning. Några av dessa kommer att användas för att studera robustheten i rapportens slutsatser.

6.1.1. Kostnad för offentlig finansiering

En vanlig tankegång när man hanterar offentliga utgifter är att det finns en kostnad associerad med att samla in offentliga medel, eftersom många skatter stör ekonomin genom att t.ex. minska incitamenten att arbeta. Som sådan använder ekonomer som Dubois, Moisson & Tirole en variabel för att ta hänsyn till detta (G).²⁵ Om vi tar hänsyn till detta måste både MER och prenumerationen justeras för att ta hänsyn till hur de använder offentliga medel för sin finansiering:

$$C_R = A * (1 + G)$$

$$C_S = ((B + (B * (1 - D)^N))/2) * (1 + G)$$

Vouchers är dock inte immuna mot effekterna av kostnader för offentlig finansiering. Stora delar av den europeiska hälso- och sjukvården finansieras genom antingen skatter eller skattelikhande obligatoriska socialförsäkringssystem. Som sådan måste kostnaden för vouchers också ta hänsyn till andelen av sjukvårdsutgifterna som är offentligfinansierade (H), så att justeringen blir $(1+G*H)$:

$$C_V = ((S_V^M - (S_V^O + L)) * (1 + G * H) * (1 - D))^J$$

6.1.2. Voucher för att finansiera belöningar vid marknadsinträde

Det har funnits flera förslag i litteraturen, såsom Outtersson & McDonnell och Dubois, Moisson & Tirole, att istället för att ge utvecklaren av ett nytt antibiotikapreparat en voucher som de sedan kan använda eller sälja, bör vouchers säljas som ett sätt att finansiera andra incitamentsmetoder.²⁶ Om vi antar att vouchern används för att ge utvecklaren en belöning vid marknadsinträde ändrar detta investerings-kostnadskvoten avsevärt. För investerarna skulle

²⁵ Dubois, Moisson & Tirole (2022)

²⁶ Outtersson & McDonnell (2016) och Dubois, Moisson & Tirole (2022)

investeringsbeslutet vara detsamma som för en belöning vid marknadsinträde. För samhället blir kostnaderna skillnaden mellan belöningsbeloppet och intäkterna från försäljningen av vouchern, plus ordinarie samhällskostnad för vouchern. Som sådan skulle den förväntade investeringen och samhällskostnaden per voucher bli:

$$I_V = A * (1 - Z)^Y * (1 - R_V)$$

$$C_v = A - \left(\left((S_{V2nd}^M - X_{V2nd}^M) - (S_{V2nd}^O - X_{V2nd}^O) \right) * (1 - Z)^J * ((1 - Z)^Y) * (1 - R_V) \right) + (S_V^M - (S_V^O + L) + U) * (1 - D)^J$$

6.1.3. Tillgänglighet och stewardship

En vanlig kritik mot både vouchers och MER är att de inte tillhandahåller en försäkring för att det nya antibiotikapreparatet som belönas kommer att vara tillgängligt för de som ger incitamentet. De garanterar inte heller att antibiotikan kommer att användas på ett sätt som minimerar resistensutvecklingen och säkerställer dess fortsatta användbarhet. Prenumerationer kan användas för att säkerställa båda dessa, om de utformas för det. Därför bör värdet på investeringen som tjänas från prenumerationer multipliceras med en tillgänglighetsfaktor (Q) och en stewardshipfaktor (W):

$$I_S = \left(\frac{(B + (B * (1 - Z)^N))}{2} * (1 - Z)^Y * (1 - R_F) \right) * Q * W$$

Om prenumerationen inkluderar tillgänglighet- och stewardshipbestämmelser kommer detta också att påverka utvecklarens lönsamhet. För att upprätthålla samma lönsamhet skulle det utgå en kompensation för dem (Å). Detta skulle leda till följande kostnadsmodell:

$$C_S = \frac{(B + (B * (1 - Z)^N))}{2} * \text{Å}$$

Ovanstående modeller introducerar nya element som avsevärt kan förändra utfallet för de olika investerings- och kostnadsförhållandena. Men för att förstå vilken inverkan dessa kan ha på slutsatserna i denna rapport, måste vi introducera värden för de nya variablerna. Därför följer nedan en rad robusthetsberäkningar både av dessa modeller och variationer av värdena i de ursprungliga modellerna.

6.1.4. Beräkningar

En av de mest omdiskuterade faktorerna när det kommer till vouchers är deras pris. I denna rapport, precis som i EU-kommissionens konsekvensanalys, finns det ett erkännande av att försäljningspriset som sådant ger ganska begränsad information om vouchrarnas faktiska effektivitet. Istället måste försäljningspriset ställas mot det pris som samhället betalar i höjda läkemedelspriser och i otillfredsställda vårdbehov.

En av de faktorer som skulle kunna förändra förhållandet mellan priset på vouchers och kostnaden för samhället är om mer än en voucher utfärdas under ett givet år. EU-kommissionens konsekvensbedömning studerar hur upp till tre vouchers på ett år skulle påverka detta förhållande. De fann att detta skulle resultera i ett sammanlagt ojusterat försäljningspris på 330 miljoner euro för vouchrarna, med en

sammanlagd ojusterad kostnad på 839 miljoner euro.²⁷ Om vi justerar dessa med kapitalkostnad, riskpremier och den samhällsdiskonteringsräntan får vi följande investerings-kostnadskvot:

$$E_V = \frac{(330 * (1 - 0.1)^5 * ((1 - 0.1)^4) * (1 - 0.1))}{((589 + 300) * (1 - 0.03)^5)} = \frac{115.06}{763.42} = 15\%$$

Vi bör dock också överväga ett scenario där mindre än en voucher utfärdas per år. Det innebär att konkurrensen om vouchers skulle bli högre och att skillnaden i betalningsvillighet skulle bli lägre mellan högstbjudande och den näst högst bjudande. Detta kan driva upp priset på kupongen avsevärt. Om vi antar att denna ökade konkurrens skulle sänka denna skillnad med två tredjedelar från det ursprungliga scenariot, hamnar vi på ett ojusterat värdekupongpris på 380 miljoner €. Om vi antar att detta inte påverkar kostnaden för samhället leder detta till följande investering i förhållande till kostnader:

$$E_V = \frac{(380 * (1 - 0.1)^5 * ((1 - 0.1)^4) * (1 - 0.1))}{((283 + 158) * (1 - 0.03)^4)} = \frac{132.5}{378.7} = 35\%$$

Detta tyder på att investerings-kostnadskvoten för vouchers kan variera mellan 15 % och 35 % beroende på hur många vouchers investerare tror kommer att släppas per år.

Förutom hur många vouchers som kommer att släppas per år, är en annan variabel som kan varieras åren från köp till nytta (J). Detta är ett politiskt beslut kopplat till villkoren för när vouchern kan aktiveras. Som lagstiftningen är utformad nu tvingar den vouchern att användas inom de första fyra åren av dataskyddet för det utökade läkemedlet. Det innebär en tidsperiod på två till sju år mellan köp till nytta, med vad vi här har antagit är i genomsnitt fem år.

Eftersom detta är en politiskt fastställd variabel kan den antingen ökas eller minskas genom lagstiftning. Som längst skulle denna tid bli åtta år i genomsnitt, genom att kräva att vouchern aktiveras under det första dataskyddsåret. Som kortast skulle den bli noll år, om aktiveringsbegränsningarna helt avskaffades. Ett spann på åtta till noll år från köp till nytta skulle ge följande investerings-kostnadskvoter:

$$E_V = \frac{((253) * (1 - 0.1)^8 * ((1 - 0.1)^4) * (1 - 0.1))}{((283 + 158) * (1 - 0.03)^8)} = \frac{64.31}{345.63} = 19\%$$

$$E_V = \frac{((253) * (1 - 0.1)^0 * ((1 - 0.1)^4) * (1 - 0.1))}{((283 + 158) * (1 - 0.03)^0)} = \frac{149.39}{441} = 34\%$$

Det är således rimligt att anta att investerings-kostnadskvoten för vouchers kan variera mellan 19 % och 34 % beroende antalet år mellan aktivering och nytta.

I denna rapport har vi antagit en kapitalkostnad på 10 %. Detta är en relativt vanlig uppskattning, men olika faktorer som inflation, räntor, branschutveckling och marknadsfluktuationer kan ändra denna siffra. För att studera hur sådana

²⁷ $267/(1-0,1)^2 = 330$; €539 miljoner + €300 miljoner. För mer information, se European Commission (2023b) p.48.

fluktuationer skulle kunna påverka förhållandet mellan investeringar och kostnader för de olika incitamenten kommer vi att se hur en kapitalkostnad på 5 % och 15 % skulle påverka deras resultat. Om vi först tittar på fallet med 5 %, skulle förhållandet mellan investeringar och kostnad vara:

$$E_V = \frac{\left((253) * (1 - 0.05)^5 * ((1 - 0.05)^4) * (1 - 0.1) \right)}{\left((283 + 158) * (1 - 0.03)^4 \right)} = \frac{143.51}{378.7} = 38\%$$

$$E_R = \frac{\left(283 * ((1 - 0.05)^4 - (1 - 0.05)) \right)}{283} = \frac{218.98}{283} = 77\%$$

$$E_S = \frac{\left(\left(\frac{283}{20} + \frac{283}{20} * \frac{(1 - (1 + 0.05)^{1-20})}{0.05} \right) * (1 - 0.05)^4 * (1 - 0.05) \right)}{\frac{283}{20} + \frac{283}{20} * \frac{(1 - (1 + 0.03)^{1-20})}{0.03}} = \frac{143.27}{216.83} = 66\%$$

Om vi istället antar att kapitalkostnaden ligger på 15% skulle investeringskostnadskvoterna bli:

$$E_V = \frac{\left((253) * (1 - 0.15)^5 * ((1 - 0.15)^4) * (1 - 0.1) \right)}{\left((283 + 158) * (1 - 0.03)^4 \right)} = \frac{52.74}{378.7} = 14\%$$

$$E_R = \frac{\left(283 * ((1 - 0.15)^4 - (1 - 0.05)) \right)}{283} = \frac{140.34}{283} = 50\%$$

$$E_S = \frac{\left(\left(\frac{283}{20} + \frac{283}{20} * \frac{(1 - (1 + 0.15)^{1-20})}{0.15} \right) * (1 - 0.15)^4 * (1 - 0.05) \right)}{\frac{283}{20} + \frac{283}{20} * \frac{(1 - (1 + 0.03)^{1-20})}{0.03}} = \frac{50.51}{216.83} = 23\%$$

Som vi ser ovan ändras förhållandet mellan investeringar och kostnader för vart och ett av incitamenten. Förhållandet för vouchers ändras från mellan 38% och 14%, för belöningar vid marknadsinträde mellan 77% och 50% och för prenumerationen mellan 66% och 23%. Som sådana kan vi se att alla system påverkas av kapitalkostnadsförändringar, men att dessa är mer inflytelserika för vouchers och prenumerationer och än för belöningar vid marknadsinträde.

En annan faktor som två av systemen, vouchers och prenumerationer, påverkas av är den samhällsdiskonteringsräntan. Detta är en svår variabel att korrekt uppskatta, eftersom den beror på en rad faktorer som inflation, politiska system och sociala preferenser. Som sådan är det rimligt att anta att diskonteringsräntan kan vara så låg som 0 % och så hög som dubbla vår mest sannolika uppskattning, 6 %. Om vi först tittar på 0%-fallet, skulle förhållandet mellan investeringar och kostnad vara:

$$E_V = \frac{\left((253) * (1 - 0.1)^5 * ((1 - 0.1)^4) * (1 - 0.1) \right)}{\left((283 + 158) * (1 - 0.00)^4 \right)} = \frac{88.22}{441} = 20\%$$

$$E_S = \frac{\left(\left(\frac{283}{20} + \frac{283}{20} * \frac{(1 - (1 + 0.1)^{1-20})}{0.1} \right) * (1 - 0.1)^4 * (1 - 0.05) \right)}{283} = \frac{82.6}{283} = 29\%$$

Om vi istället ser till 6%-fallet blir beräkningarna som följer:

$$E_V = \frac{\left((253) * (1 - 0.1)^5 * ((1 - 0.1)^4) * (1 - 0.1) \right)}{\left((283 + 158) * (1 - 0.06)^4 \right)} = \frac{88.22}{323.65} = 27\%$$

$$E_S = \frac{\left(\left(\frac{283}{20} + \frac{283}{20} * \frac{(1 - (1 + 0.1)^{1-20})}{0.1} \right) * (1 - 0.1)^4 * (1 - 0.05) \right)}{\frac{283}{20} + \frac{283}{20} * \frac{(1 - (1 + 0.06)^{1-20})}{0.06}} = \frac{82.6}{172.04} = 48\%$$

Här ser vi att effekten av förändringar i det samhällsdiskonteringsräntan på investerings-kostnadskvoten. För vouchers innebär en förskjutning från 0 % till 6 % i samhällsdiskonteringsränta en förändring i förhållandet från 20 % till 27 %. För prenumerationer innebär det en svängning mellan 29 % och 48 %.

Vi har även studerat hur förändringar av riskpremierna skulle påverka incitamentens investerings-kostnadskvot. Riskpremierna som används i ovanstående resultat är redan ganska konservativa, så den rimliga potentialen för sänkningar är begränsad. Vad som skulle kunna göras, politiskt, är att göra kraven för den nya antibiotikan mindre stränga och att ta bort taket på antalet vouchers, belöningar vid marknadsinträde alternativt prenumerationer. Om detta gjordes fullt ut skulle detta i princip kunna ta bort risken för att ett färdigt antibiotikum inte får någon belöning, vilket minskar riskpremien som behövs med 2,5 %, till 7,5 % för vouchers och 2,5 % för belöningar vid marknadsinträde och prenumerationer. Detta skulle resultera i följande investerings-kostnadskvoter:

$$E_V = \frac{\left((253) * (1 - 0.1)^5 * ((1 - 0.1)^4) * (1 - 0.075) \right)}{\left((283 + 158) * (1 - 0.03)^4 \right)} = \frac{90.67}{378.7} = 24\%$$

$$E_R = \frac{\left(283 * ((1 - 0.1)^4 - (1 - 0.025)) \right)}{283} = \frac{181.03}{283} = 64\%$$

$$E_S = \frac{\left(\left(\frac{283}{20} + \frac{283}{20} * \frac{(1 - (1 + 0.1)^{1-20})}{0.1} \right) * (1 - 0.1)^4 * (1 - 0.025) \right)}{\frac{283}{20} + \frac{283}{20} * \frac{(1 - (1 + 0.03)^{1-20})}{0.03}} = \frac{84.77}{216.83} = 39\%$$

Vi bör också överväga den motsatta möjligheten, att kriterierna skärps eller att antalet belöningar begränsas ytterligare. I så fall kan de riskpremier som krävs för att kompensera för den minskade sannolikheten för att ett nytt antibiotikapreparat ska få ett pris lätt fördubblas, från 2,5 % till 5 %. Vi bör också överväga ett scenario där investerare finner variationen i de potentiella priserna på vouchers betydligt mer riskabel än vi har antagit, vilket potentiellt leder till en fördubbling av de riskpremier som krävs på grund av det, från 5 % till 10%. Läger vi till dessa extra risker får vi riskpremier på 7,5 % för belöningar vid marknadsinträde och prenumerationer och 17,5 % för vouchers. Detta skulle resultera i följande investerings-kostnadskvoter:

$$E_V = \frac{\left((253) * (1 - 0.1)^5 * ((1 - 0.1)^4) * (1 - 0.175) \right)}{\left((283 + 158) * (1 - 0.03)^4 \right)} = \frac{80.86}{378.7} = 21\%$$

$$E_R = \frac{(283 * ((1 - 0.1)^4 - (1 - 0.075)))}{283} = \frac{171.75}{283} = 61\%$$

$$E_S = \frac{\left(\left(\frac{283}{20} + \frac{283}{20} * \frac{(1 - (1 + 0.1)^{1-20})}{0.1}\right) * (1 - 0.1)^4 * (1 - 0.075)\right)}{\frac{283}{20} + \frac{283}{20} * \frac{(1 - (1 + 0.03)^{1-20})}{0.03}} = \frac{80.42}{216.83} = 37\%$$

Av ovanstående kan vi se att även om förändringarna i riskpremien har viss inverkan på utfallet av incitamenten, är dessa ganska begränsade. För vouchers leder de till investerings-kostnadskvoter på mellan 21 % och 24 %, för belöningar vid marknadsinträde mellan 61 % och 64 % och prenumerationer mellan 37 % och 39 %.

Efter att ha tittat på hur justeringar av de nuvarande variablerna skulle kunna förändra förhållandet mellan investeringar och kostnader, bör vi också införa några variabler som inte ingår i de nuvarande modellerna. Den första av dessa är kostnaden för offentlig finansiering (G). Om vi antar att G är 30 %²⁸ leder detta till följande investerings-kostnadskvoter för belöningar vid marknadsinträde och prenumerationssystemen:

$$E_R = \frac{(283 * ((1 - 0.1)^4 - (1 - 0.05)))}{283 * (1 + 0.3)} = \frac{176.39}{367.9} = 48\%$$

$$E_S = \frac{\left(\left(\frac{283}{20} + \frac{283}{20} * \frac{(1 - (1 + 0.1)^{1-20})}{0.1}\right) * (1 - 0.1)^4 * (1 - 0.05)\right)}{\left(\frac{283}{20} + \frac{283}{20} * \frac{(1 - (1 + 0.03)^{1-20})}{0.03}\right) * (1 + 0.3)} = \frac{82.6}{281.88} = 29\%$$

För att inkludera kostnaden för offentlig finansiering i vouchersystemet måste vi också se hur stor del av sjukvårdsutgifterna, särskilt när det gäller högkostnadsläkemedel, som finansieras antingen via offentliga eller andra obligatoriska, skattelikhande system. Eftersom de flesta européer får högkostnadsläkemedel via dessa system, särskilt om de betraktas som slutenvårdsläkemedel, kan vi grovt räknat med att 80 % av högkostnadsläkemedlet bör ses som offentligt finansierat (H). Detta skulle leda till följande investerings-kostnadskvot för vouchersystemet:

$$E_V = \frac{((253) * (1 - 0.1)^5 * ((1 - 0.1)^4) * (1 - 0.1))}{((283 + 158) * (1 + 0.8 * 0.3) * (1 - 0.03)^4)} = \frac{88.22}{437.03} = 20\%$$

Ovan kan vi se att om vi tar kostnaden för offentlig finansiering i beaktan sjunker investerings-kostnadskvoten för samtliga incitament substantiellt, men att effekten är mindre märkbar för vouchers än för belöningar vid marknadsinträde och prenumerationer.

Om vi ser till att använda voucher som ett sätt att finansiera en MER behöver vi inte införa några nya variabler. Istället måste vi ordna om de nuvarande variablerna för

²⁸ En vanlig uppskattning som använts av bland annat Dubois, Moisson & Tirole (2022)

att återspegla detta tillvägagångssätt. Om vi gör det når vi följande investeringskostnadskvot:

$$E_V = \frac{283 * ((1 - 0.1)^4 - (1 - 0.05))}{283 - 253 * (1 - 0.1)^5 * ((1 - 0.1)^4 * (1 - 0.1)) + (283 + 158) * (1 - 0.03)^5}$$

$$= \frac{176.39}{573.49} = 31\%$$

Om vi slutligen ser till det potentiella värdet av tillgänglighet och stewardship från ett prenumerationssystem, måste vi överväga en uppsättning nya variabler. Först måste vi fastställa värdet av den tillgänglighet och stewardship som prenumerationen kan ge. Även om båda är mycket värdefulla, är ett abonnemang mycket mer lämpligt för att säkra tillgänglighet än stewardship. Dels är det lättare för producenten att säkerställa tillgängligheten, eftersom de har kontroll över sina egna leveranslinjer men inte över receptförskrivning eller slutenvårdsanvändningen av antibiotika. Det är också lättare för betalaren att säkerställa följsamheten av en tillgänglighetsbestämmelse, eftersom de kan se om produkter anländer och tillämpa sanktioner om leveranser missas. Det är betydligt svårare för prenumeranten att följa förskrivning och användning utanför den egna institutionen. Därtill är det också nödvändigt att ha tillgång till ett givet preparat för att få användning av stewardshipfördelarna. Därför kan vi uppskatta att värdet av tillgänglighetsbestämmelser skulle vara högt, här approximerat till 80 % av investeringsvärdet.

Även om det är svårare för både producenten och betalaren att säkerställa förvaltningen, finns det några åtgärder som kan vidtas av betalaren och verifieras av betalaren. Dessa inkluderar att tillhandahålla bästa praxisstöd till förskrivare och användare, upprätthålla patent- och andra marknadsbestämmelser för att förhindra olicensierad användning och att begränsa eller förbjuda export till länder med betydande brister i stewardship. Trots att dessa åtgärder inte kommer att kunna vara lika träffsäkra eller effektiva som för tillgänglighet så kan de ändå avsevärt bidra till att bibehålla effektiviteten av det nya antibiotikapreparatet över tid. Därav uppskattar vi värdet av den stewardship som prenumerationen kan ge till 30 % av investeringsvärdet.

Till sist måste vi uppskatta hur mycket mer betalaren skulle behöva betala för att tillhandahållandet av tillgänglighet och stewardship ska vara kostnadsneutralt för antibiotikautvecklaren, jämfört med det ursprungliga prenumerationssystemet som inte förutsätter tillhandahållandet av dessa. En vanlig uppskattning av kostnaden för tillhandahållandet av ett läkemedel under monopol är 20 % av försäljningspriset, vilket i detta fall kan likställas med 20 % av värdet av den ursprungliga prenumerationen.²⁹ Kostnaden för att tillhandahålla stewardship är svårare att uppskatta. Men om vi följer logiken ovan, där förvalterskap är svårt att genomdriva men att det finns ett fåtal åtgärder som kan vidtas, följer att förvalterskapskraven endast bör omfatta dessa åtgärder. Som sådant kan vi anta att dessa begränsade åtgärder endast kommer att kosta uppskattningsvis 10 % av värdet av den ursprungliga prenumerationen. Därför skulle vi ha en sammanlagd

²⁹ Se t.ex. European Commission (2023b).

kostnad på 30 % av den ursprungliga prenumerationen. Om vi inkluderar alla dessa variabler når vi följande investerings-kostnadskvot:³⁰

$$E_S = \frac{\left(\frac{(283 + (282 * (1 - 0.1)^{20}))}{2} * (1 - 0.1)^4 * (1 - 0.05) \right) * 1.8 * 1.3}{\frac{(283 + (283 * (1 - 0.03)^{20}))}{2} * 1.3} = \frac{193.27}{281.88}$$

= 69%

Som vi kan se ändrar de robusthetsåtgärder som vi har genomfört förhållandet mellan investeringar och kostnader för vart och ett av incitamentsystemen. Men förutom att inkludera tillgänglighets- och stewardshipaspekter i prenumerationerna förändrar dessa inte de relativa förhållandena mellan incitamenten. Därför kan vi vara ganska säkra på att resultaten av denna rapport är robusta.

³⁰ Märk att detta inte längre representerar en ren investerings-kostnadskvot, eftersom tillgänglighet och stewardship representerar andra former av nytta än rena forsknings- och utvecklingsinvesteringar.

6.2. Variabellista

<i>X: Produktionskostnad</i>	<i>A: Storlek på belöningar vid marknadsinträde</i>
<i>Z: Kapitalkostnad</i>	<i>B: Total prenumerationsstorlek</i>
<i>Y: År mellan investering och belöning</i>	<i>D: Samhällsdiskonteringsränta</i>
<i>J: År mellan tillämpning och nytta</i>	<i>T: Relaterade till belöningar vid marknadsinträde</i>
<i>N: Prenumerationstid (i år)</i>	<i>F: Prenumerationsrelaterad</i>
<i>M: Under monopol</i>	<i>G: Kostnad för offentlig finansiering</i>
<i>O: Under konkurrens</i>	<i>H: Andel av läkemedelskostnader som betalas av skattemedel eller skattelikande finansiering</i>
<i>R: Investeringsrisk</i>	<i>Q: Tillgänglighet</i>
<i>U: Hälsokostnad av obehandlade patienter</i>	<i>W: Stewardship</i>
<i>L: Försäljning bland konkurrenter</i>	<i>Å: Ersättning för tillgänglighet- och stewardshipkostnader</i>

Referenslista

Anderson M., Wouters O.J. & Mossialos E. (2022) 'Transferable exclusivity extensions to stimulate antibiotic research and development: what is at stake?', *The Lancet Microbe*, 4(3), 127-128.

Boyer B., Kroetsch A. & Ridley D. (2022) *Design of a Transferable Exclusivity Voucher Program: Incentives for drug and vaccine development for neglected diseases*. Available at: <https://healthpolicy.duke.edu/sites/default/files/2022-01/Transferable%20Exclusivity%20Voucher%20Program.pdf>

CARB-X (2023) *About CARB-X: Overview*. Available at: <https://carb-x.org/about/overview>

Dubois P., Moisson P.-H. & Tirole J. (2022) 'The Economics of Transferable Patent Extensions', *Toulouse School of Economics Working Paper* 1377.

European Commission (2023a) *Proposal for a Regulation of The European Parliament and of The Council laying down Union procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human use and establishing rules governing the European Medicines Agency*, 2023/0131 (COD).

European Commission (2023b) *Commission Staff Working Document Impact Assessment Report*, SWD(2023) 192 final.

GARDP (2023) *About GARDP*. Available at <https://gardp.org/about-gardp>

Kotwani A. (2022) 'Marketing and Distribution System Foster Misuse of Antibiotics in the Community: Insights from Drugs Wholesalers in India', *Antibiotics (Basel)*, 11(1), 95-110.

Médecins Sans Frontières et al. (2022) *Civil Society Open Letter to the Council of the European Union Concerning Transferable Exclusivity Vouchers for Antimicrobials*. Available at <https://msfaccess.org/civil-society-open-letter-council-european-union-concerning-transferable-exclusivity-vouchers>

Netherlands (2022) Non-paper - Novel stimuli for the development and keeping on the market of antimicrobials. Available at: <https://www.politico.eu/wp-content/uploads/2022/12/01/Non-paper-Transferable-exclusivity-voucher-for-AMR-2.pdf>

Outterson K. (2014) 'New Business Models for Sustainable Antibiotics', *Working Group on Antimicrobial Resistance*, 1. Available at: http://petrieflom.law.harvard.edu/assets/publications/Outterson_Health_Law_Workshop_paper.pdf

Outterson K. & McDonnell A. (2016) 'Funding Antibiotic Innovation With Vouchers: Recommendations On How To Strengthen A Flawed Incentive Policy', *Health Affairs*, 35(5), 784-790.

Rome B.N. & Kesselheim A.S. (2020) 'Transferrable Market Exclusivity Extensions to Promote Antibiotic Development: An Economic Analysis', *Clinical Infectious Diseases*, 71(7), 1671–1675.

Simoens S. & Spriet I. (2021) 'Guidance for Demonstrating the Societal Value of new Antibiotics', *Frontiers in Pharmacology*, 11(618238).

U.S. Congress, Office of Technology Assessment (1993) *Pharmaceutical R&D: Costs, and Rewards* (OTA-H-522). U.S. Government Printing Office, Washington DC.

Van de Wiele V. *et al.* (2023) 'Transferable Exclusivity Vouchers and Incentives for Antimicrobial Development in the European Union', *Journal of Law, Medicine & Ethics*, 51(1), 213-216.

Årdal C., Lacotte Y. & Ploy M.-C. (2021) *Policy brief: Improving access to essential antibiotics*, EU-JAMRAI. Available at: https://eu-jamrai.eu/wp-content/uploads/2021/07/1.3.1_Policy_brief_Improving_access_to_essential_antibiotic.pdf

Årdal C. *et al.* (2023) 'Transferable exclusivity voucher: a flawed incentive to stimulate antibiotic innovation', *The Lancet*, Online First.