

Försäljningsintäkter och utvecklingskostnader för nya antibiotika

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

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, december, 2018
Författare: Douglas Lundin, Zara Daghbashyan
Diarienummer: 2988/2017

Postadress: Box 22520, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Förord

Denna rapport är utarbetad som ett bakgrundsmaterial inom ramen för det uppdrag som regeringen gett till Folkhälsomyndigheten att utreda möjligheten att införa incitamentsmodeller för att främja utveckling av nya antibiotika, och där TLV enligt direktiven ska bidra (Dnr: S2017/05730/FS). Rapporten är tänkt som ett av underlagen Folkhälsomyndigheten kan ha som stöd för sin rekommendation till regeringen.

Det första syftet med rapporten är att ge en överblick över hur stora försäljningsintäkterna är för de nya antibiotikasubstanser som har lanserats det senaste dryga decenniet. Detta för att försöka förstå hur stora intäkter ett företag som lanserar ett nytt effektivt antibiotika kan förvänta sig. Det andra syftet är att ge en inblick i de beräkningar av som gjorts om utvecklingskostnader för nya läkemedel: hur lång tid det tar, vad sannolikheten är att projektet lyckas, kostnaderna, vilka antaganden man gör i beräkningarna och så vidare. Det är inte en fullständig översikt över den ganska stora litteratur som finns om vad det kostar att utveckla en ny läkemedelssubstans. Utan det handlar mer om att beskriva hur beräkningarna görs, hur stor variation det finns mellan olika studier, samt koppla ihop det med förväntade försäljningsintäkter för att få en förståelse för lönsamheten i antibiotikautveckling.

I denna rapport förs ingen diskussion om vilka ekonomiska incitament som bör införas i Sverige, för detta hänvisas till Folkhälsomyndighetens slutrapport.

Sofia Wallström
Generaldirektör

Förord	3
Sammanfattning.....	5
Summary.....	8
1 Globala intäkter av nya antibiotika	11
2 Nettonuvärde, utvecklingskostnader och pull-incident	17
2.1 Nuvärdesberäkningar av förväntade utvecklingskostnader och intäkter: en metod att beräkna om utvecklingen av en ny läkemedelssubstans förväntas bli lönsam.....	17
2.1.1 Vilka är principerna i beräkningen?.....	17
2.1.2 Effekten av två olika pull-incident: <i>Market entry reward</i> och <i>Milestone prize</i>	21
2.2 Studier av kostnad per godkänd ny läkemedelssubstans	24
2.3 Hur stor behöver MER respektive MP vara?.....	28
Referenser	31

Sammanfattning

Det lanseras för få nya antibiotika som är effektiva mot multiresistenta bakterier. Orsaken är att det är utmanande forskningsmässigt och regulatoriskt, och inte heller lönsamt.

Den dåliga lönsamheten brukar illustreras genom beräkningar av det så kallade förväntade nettovärdet (Expected Net Present Value, ENPV), vilket är en metod som företag använder som underlag för att avgöra vilka projekt de ska investera i. För antibiotika visar ENPV ofta negativa värden, vilket innebär att när projektet ska påbörjas är de uppskattade utvecklingskostnaderna högre än de intäkter som kan förväntas.

I denna rapport ger vi en överblick över globala försäljningsintäkter och utvecklingskostnader för nya antibiotikaprodukter. Vi beskriver också – ur ett teoretiskt perspektiv – effektiviteten av två olika typer av så kallade pull-incidenter för att förbättra lönsamheten: *market entry rewards* (MER) och *milestone prizes* (MP). Vi diskuterar inte de praktiska aspekterna av ett eventuellt införande och inte heller huruvida det är rimligt att göra det enskilt i Sverige. Det ligger utanför ramen för denna rapport.

För intäkterna använder vi ett dataset från IQVIA som innehåller globala försäljningssiffror för åren 2006 – 2017, för alla antibiotika som hade någon försäljning under denna period.

För kostnadsberäkningen använder vi antaganden från tre olika studier vad gäller de olika utvecklingsfasernas kostnader, tidsåtgång och sannolikhet att lyckas. Två av studierna gäller specifikt antibiotika medan en av studierna är ett genomsnitt för olika terapiområden. Utifrån dessa siffror beräknar vi vilken *kostnad per godkänd ny läkemedelssubstans* som antagandena i de olika studierna leder till. En sådan beräkning är nära besläktad med en beräkning av ENPV. Största skillnaderna är att när man beräknar *kostnad per godkänd ny läkemedelssubstans*:

- tar man i beaktande att många substanser måste tas igenom de tidiga faserna för att en till sist ska nå hela vägen till godkännande, samt att
- förväntade intäkter inte läggs in i beräkningen (vilket dock enkelt kan göras om man har ett estimat på detta).

Dålig lönsamhet

De flesta antibiotika som lanserats år 2006-2017 har en liten global försäljning, under 40 miljoner EUR per år. Några av dessa nya klassas som effektiva mot de patogener som WHO beskrivit som globalt prioriterade för forskning och utveckling. Att döma av de första åren på marknaden kommer försäljningsintäkterna alltså inte att bli särskilt stora under patenttiden - som är det viktiga för företaget som utvecklat läkemedlen. De två viktigaste antibiotika som

lanserats sedan 2006, baserat på att de har aktivitet mot de patogener som WHO bedömts som allra viktigast att antibiotika utvecklas mot, har efter tre år på marknaden en global försäljning av cirka 50 miljoner EUR. Vi vet inte hur tillväxten kommer att se ut men intäkterna kommer att allt av döma ganska låga jämfört med nya läkemedel inom andra terapiområden.

Olika studier av utvecklingskostnaderna ger väldigt olika resultat. De tre studier vi använder leder till en uppskattad kostnad per godkänd läkemedelssubstans på cirka: 900, 1 600 respektive 2 600 miljoner US dollar. Men även om man utgår ifrån studien som ger lägst estimat så antyder siffrorna en dålig lönsamhet för ett nytt antibiotikum.

Market entry rewards och milestone prizes - två pull-incidenter

MER och MP är ekonomiska belöningar till företag när de uppnått ett visst mål i utvecklingen, så kallade pull-incidenter, som ska göra det mer lönsamt att utveckla antibiotika. MER är en klumpsumma som betalas ut till det företag som får ett nytt effektivt antibiotikum godkänt i EU och/eller USA och uppfyller vissa förutbestämda kriterier, till exempel att det har effekt mot någon av de patogener som WHO har benämnt som "critical". MP betalas ut tidigare i utvecklingskedjan när ett företag har passerat en viss utvecklingsfas, till exempel lyckats med fas I. Vi diskuterar i rapporten i vilken utsträckning de två incidenterna, MER och MP, kan förväntas vara olika effektiva: hur mycket pengar som behöver betalas ut för att antibiotikautveckling ska vara lönsamt (positivt ENPV), med de två olika incidenterna.

Det som skiljer MER och MP åt är, för det första, att MER behöver vara en betydligt större summa för att ge lika stor förbättring av ENPV eftersom det är mindre sannolikhet att företaget får ta del av en MER än en MP. Denna aspekt spelar dock ingen roll för det offentliga kostnad: MP behöver inte vara lika stor som MER, men MP måste å andra sidan betalas ut till fler företag eftersom fler substanser passerar fas I än vad som blir godkända.

Den andra saken som skiljer mellan MER och MP i en beräkning av ENPV, är att MER betalas ut flera år senare än MP. Detta spelar roll för hur stor summa det offentliga behöver betala för att ge lika stark förbättring av incidenterna. Anledningen är att det offentliga kan förväntas ha en lägre kapitalkostnad än företagen. För företagen är det förknippat med en stor kapitalkostnad, cirka 11 procent per år enligt litteraturen, att investera i läkemedelsutveckling. Ju tidigare företagen får pengarna desto bättre kommer projektets förväntade lönsamhet se ut när det påbörjas. Med en MP får företagen pengarna betydligt tidigare än med en MER. Det offentliga har visserligen också en kapitalkostnad och föredrar därför att betala senare, men denna är med all sannolikhet lägre än företagets. Det offentliga kan också ha andra mål, som kompetensutveckling genom forskning, stödja näringsliv och dylikt och därigenom vilja utvärdera projekt baserat på en lägre kapitalkostnad.

Det finns också andra aspekter som kan göra MP mer effektivt än MER. Man kan säga att i beräkningen av ENPV tänker man sig det är ett stort företag, som har möjlighet att ta produkten genom hela utvecklingskedjan, som äger substansen hela vägen. Men det vanliga mönstret vid läkemedelsutveckling är att små företag äger substansen och sköter utvecklingen i början av utvecklingskedjan, men som sedan säljer till något av de stora globala läkemedelsbolagen som driver utvecklingen i senare faser. Det kommer då att spela stor roll för vilket av MER eller MP som är mest effektivt, hur högt pris det stora företaget betalar för substansen. Om priset är lägre än värdet (ENPV) vid tidpunkten för köpet, då "fastnar" MER hos det stora företaget, det vill säga det återspeglas inte i priset som det säljande företaget får betalt. I den situationen ger inte MER en så stor förbättring av incitamenten i början av utvecklingskedjan. MP blir då mer intressant.

Fördelen med MP förstärks om de mindre företagen i början av kedjan har svårt att över huvud taget få finansiering. En MP kan då innebära att de kan fortsätta utvecklingen.

En MER kan dock vara ett komplement om det finns incitamentproblem även i senare faser. Men om syftet med en MER är att dra utvecklingen bara genom de sista utvecklingsfaserna, då behöver inte denna vara lika stor som om MER är tänkt att dra utvecklingen hela vägen. Detta eftersom i de senare faserna är en stor del av kostnaderna redan tagna, sannolikheten att få produkten godkänd är större och tidpunkten för försäljningsstart är närmare.

En viktig fråga är därför var någonstans i utvecklingskedjan som de stora hindren finns: i vilken fas avslutas utvecklingen av lovande substanser på grund av att de inte förväntas bli lönsamma? Detta behöver undersökas noggrannare.

Annan offentlig finansiering

Pull-incitament som MER och MP har hittills inte testats. OECD uppskattar dock att 547 miljoner dollar årligen satsas i så kallade push-incitament – huvudsakligen bidrag – för antibiotika. Rent allmänt satsas stora summor offentliga medel på läkemedelsutveckling. En studie uppskattar att i USA utgjorde offentliga medel 39 procent av totala utgifter på läkemedelsutveckling under perioden 1999 - 2008, medan företag stod för 57 procent och välgörenhetsorganisationer för resterande 4 procent. För antibiotika är andelen offentliga medel med all sannolikhet betydligt större, givet de offentliga satsningarna på push-incitament. Det är huvudsakligen i grundforskningen och de tidiga faserna som offentliga medel används.

Summary

Too few new antibiotics that are effective against multidrug-resistant bacteria are being launched. The reason for this is that developing these antibiotics involves daunting research-related and regulatory hurdles and, in addition, is not expected to be very profitable.

The poor profitability is usually illustrated by calculations of what is known as Expected Net Present Value (ENPV), which is a method that businesses utilize as a basis for determining which projects they should invest in. In the case of antibiotics, the ENPV is often negative, which means that at the time the project is to be commenced, the estimated costs of development are greater than the revenues that can be expected.

In this report, we provide an overview of global sales revenue and development costs of new antibiotics products. We also examine, from a theoretical perspective, the effectiveness of two different types of pull incentives in improving profitability: *market entry rewards* (MER) and *milestone prizes* (MP). We are not discussing the practical aspects of possible introduction of these, nor are we discussing whether it is reasonable to implement individually in Sweden. That is outside the scope of this report.

To calculate revenue, we will be using a dataset from IQVIA that contains global sales figures for 2006 – 2017 for all antibiotics that had sales during this period.

To calculate costs, we will be using the assumptions from three different studies regarding the costs, time expended and probability of success at the various stages of development. Two of the studies relate specifically to antibiotics while one of the studies can be viewed as an average of various therapeutic areas. Based on these figures, we will be calculating the *cost per approved new pharmaceutical substance* derived from the assumptions in the various studies. This type of calculation is closely related to the calculation of ENPV. The major differences are that when calculating the *cost per approved new pharmaceutical substance*,

- We take into consideration that many substances must be carried through the early stages in order for one of them to finally reach all the way to approval, and that
- Expected revenue is not taken into account (which can, however, easily be added if an estimate of this is available).

Poor profitability

Most of the antibiotics that were launched in 2006-2017 have had low global sales, less than EUR 40 million per year. Some of these new drugs are classified as being effective against those pathogens that WHO has characterized as prioritized for research and development. Judging from the first years on the market, the sales

revenue will not be especially high during the patent period - which is what is important for the company that has developed the product. The two most important antibiotics that have been launched since 2006, based on whether they are effective on those pathogens against which antibiotics are most urgently needed according to WHO, have had global sales of about EUR 50 million. We do not know how growth will look, but all things considered, it seems like revenues will be rather low compared to that of new drugs in other therapeutic areas.

The studies of development costs yield very different results. The three studies that we use give estimated costs per approved pharmaceutical substance of 900, 1,600 and 2,600 million USD, respectively. But even if we use the study that gives the lowest estimated cost, the figures indicate poor profitability for a new antibiotic.

Market entry rewards and milestone prizes - two pull incentives

MER and MP are financial rewards given to companies when they have fulfilled a certain goal in development and are intended to serve as incentives to make it more profitable to develop antibiotics. MER is a lump sum that is paid to the company that secures EU and/or US approval of a new, effective antibiotic and that satisfies certain predetermined criteria, such as effectiveness against one of the pathogens that WHO has declared as critical. MPs are paid earlier in the development chain when a company has passed a certain development state, such as having successfully completed Phase 1. In this report, we discuss the extent to which these two incentives, MER and MP, can be expected to differ in effectiveness. In other words, how much money will need to be disbursed in order to make the development of antibiotics profitable (positive ENPV) for the two different incentives.

The differences between MER and MP are, firstly, that a MER needs to be significantly larger to yield a given improvement of ENPV because it is less likely that the company will receive a MER, as opposed to a MP. On the other hand, a MP must be paid to a greater number of companies, as more substances complete Phase 1 than secure approval.

The second difference between MER and MP in the calculation of ENPV, is that MERs are paid several years later than do MPs. This affects the amount that the public sector must pay for the incentive to achieve for the same degree of improvement. The reason for this is that the public sector is expected to have a lower cost of capital than companies do. In the case of companies, investing in the development of pharmaceuticals is associated with a high cost of capital – about 11 per cent per year, according to the literature. The earlier a company receives the money, the better the expected profitability of the project will be. And a company will receive the money from a MP much earlier than it would from a MER. Admittedly, the public sector also must consider the cost of capital and would prefer to pay later, but its cost of capital is in all probability lower than that of a company. Moreover, the public sector may have other goals, such as developing national expertise through research and industrial policy, and may therefore be willing to evaluate projects based on a lower cost of capital.

There are also other aspects that can lead to the MP being more effective than the MER. In calculating the ENPV, we often think of a large company that has the capacity to take the product through the entire development chain and owns the substance the whole way through. But the most common pattern in the development of pharmaceuticals, is that small companies own the substance and take care of development at the early stages of the development chain, and then sell it to one of the large global companies that then takes charge of development in its later stages. In this situation it will matter a lot for whether a MER or a MP is more effective, which price the large company will pay for the substance. If the price is lower than the value (ENPV) at the time of the purchase, the MER will to a large extent end up with the big company, and will not much factor into the price that the company selling the substance will receive. In such a situation, a MER will not produce much of an improvement of the incentive in the early stages of development. A MP will then be more interesting.

The advantage of MP becomes even greater if the small companies at the beginning of the chain has difficulties in securing financing. A MP can then give them the ability to continue with development.

A MER, however, can serve as a complement if there are incentive problems also at later development stages. But if the purpose of a MER is to support development only through the last stages, the sum paid out does not have to be as large as if the MER is intended to support development through the entire process. The reason for this is that at the later stages, much of the costs have already be spent, the probability of securing the approval of the product is greater, and there is less time remaining until the start of sales.

An important question is therefore where in the development chain are the major obstacles? In other words, in which stage is the development of promising substances abandoned because they are not expected to be profitable? This requires a more in-depth and detailed examination.

Other types of public financing

Pull incentives like MER and MP have so far not been tested. The OECD, however, estimates that 547 million USD annually is invested in what are known as “push incentives” for antibiotics, which largely consist of grants. In general, large amounts of public funds are earmarked for developing pharmaceuticals. One study estimates that in the United States, public funds covered 39 per cent of total costs of development of pharmaceuticals from 1999 to 2008, while companies contributed 57 per cent, with the remaining 4 per cent being contributed by charitable organizations. In the case of antibiotics, the percentage of public funds is in all likelihood much greater, given the public investments in push incentives in this area. The public funds are mostly used for basic research and the early stages of development.

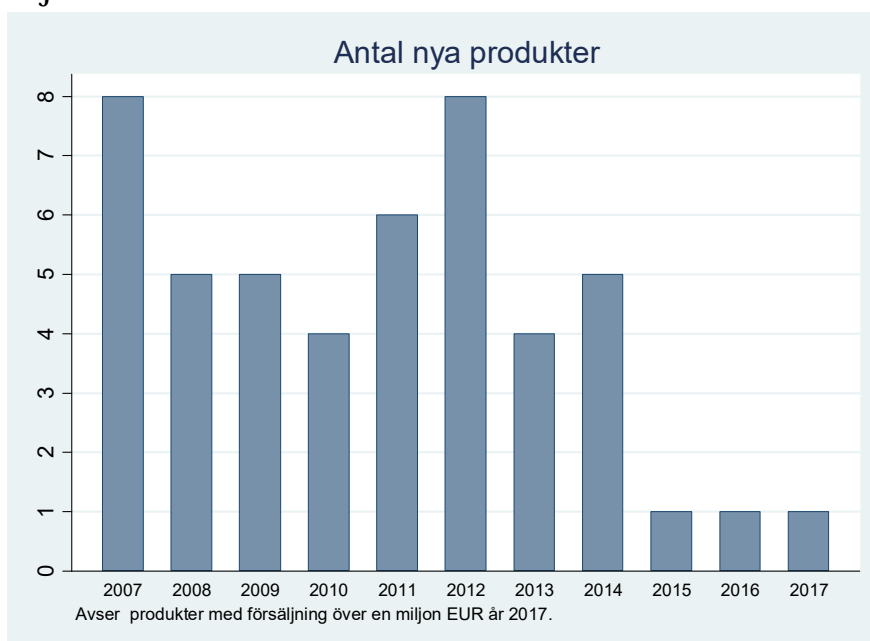
1 Globala intäkter av nya antibiotika

Det har lanserats för få nya antibiotika med effekt mot svåra resistensformer under det senaste decenniet. Det sägs ofta att en anledning till detta är att det inte är lönsamt för företagen att utveckla nya effektiva antibiotika, på grund av låga försäljningsvolymerna och att det är svårt att sätta ett högt pris (se till exempel Källberg, 2018). I detta avsnitt ger vi en överblick över globala försäljningsintäkter, priser och geografisk tillgänglighet av antibiotikaprodukter som lanserats under det senaste decenniet. Vi utnyttjar datasetet IMS MIDAS från IQVIA¹ som innehåller globala försäljningssiffror åren 2006-2017.

Den globala försäljningen av nya antibiotika år 2017

IMS MIDAS innehåller uppgifter för 1 033 antibiotikasubstanser som hade någon försäljning mellan 2006 och 2017. 48 utav de 1 033 produkterna fanns inte på marknaden år 2006 utan lanserades någon gång mellan 2007 och 2017. Det är dessa 48 vi benämner som nya här. Att produkten är ny behöver inte betyda att det är en ny substans, det kan till exempel vara en ny kombination av redan existerande antibiotikasubstanser. Som visas i figur 1 har antalet nya produkter som lanseras per år minskat från åtta till en under denna period: det är endast tre nya produkter som lanserats de senaste tre åren.

Figur 1. Antal nya produkter per år. Endast produkter med försäljning över en miljon EUR år 2017 redovisas.



Källa: IQVIA och TLV analys.

¹ "Quintiles and IMS Health" är nu IQVIA.

Den totala försäljningen av dessa 48 nya produkter var drygt en miljard EUR år 2017. Detta motsvarar knappt 3 procent av hela den globala antibiotikamarknaden, som uppgick till 37 miljarder EUR år 2017. De flesta nya substanser hade en mycket låg försäljning. Det är endast 23 av de 48 nya produkterna som hade ett försäljningsvärde över 10 miljoner EUR. Försäljningen av de 23 produkterna år 2017 visas i figur 2.

Figur 2. Försäljning av nya antibiotikaprodukter år 2017.



Källa: IQVIA och TLV analys.

Produkten som hade den högsta försäljningen var ceftarolin fosamil som såldes för 116 miljoner EUR år 2017. De andra produkterna hade en försäljning under 100 miljoner EUR och fler än hälften, 14 produkter, såldes för mindre än 50 miljoner EUR. Den genomsnittliga försäljningen var 43 miljoner EUR.

Som visas i figur 3 hade de flesta nya substanserna med relativt hög försäljning ett pris nära 1 EUR per "standard unit"², det vill säga ett lågt pris. Dessa produkter är vanligtvis en transformation av redan befintliga antibiotika, det vill säga de tillför ett visst värde i förhållande till redan existerande antibiotika men utgör ingen stor innovation.

² IQVIA:s definition för en dos. Priset motsvarar det genomsnittliga priset som betalades i olika länder.

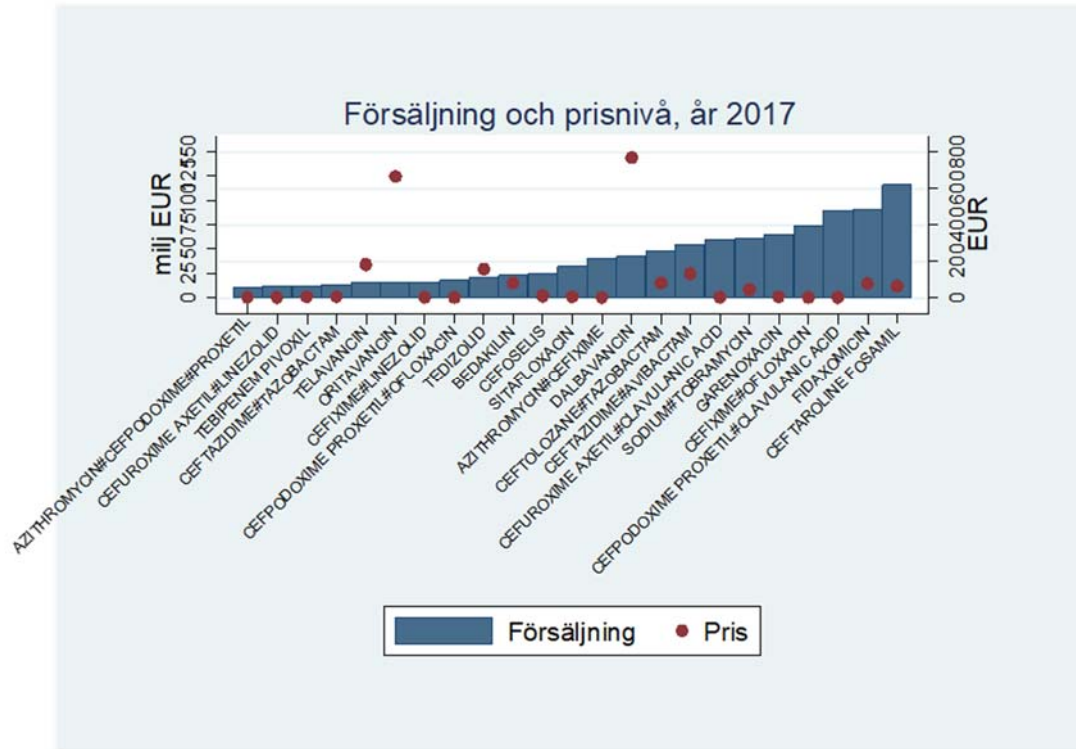
De dyraste produkterna är också de som är viktigast ur ett resistensperspektiv. De sju dyraste är:

- Dalbavancin
- Oritavancin
- Telavancin
- Tedizolid
- Bedakilin
- Ceftazidim/avibactam
- Ceftolozan/tazobactam

Dessa - relativt sett - dyra produkter har effekt mot någon/några av de resistenta bakterier som ingår i WHO:s lista för de patogener som är mest prioriterade att utveckla nya antibiotika för ("high priority" respektive "critical priority pathogens") (WHO, 2017). Till exempel riktar sig ceftazidim/avibactam och ceftolozan/tazobactam mot karbapenemresistenta gramnegativa tarmbakterier (Enterobacteriaceae) och karbapenemresistenta pseudomonas-bakterier (Pseudomonas aeruginosa) vilka båda tillhör gruppen "critical priority". Dalbavancin, oritavancin, telavancin och tedizolid riktar sig mot grampositiva MRSA-bakterier, vilka tillhör gruppen "high priority". Bedakilin används mot MDR-TB bakterier, vilka WHO anger som "global priority for research and development".³

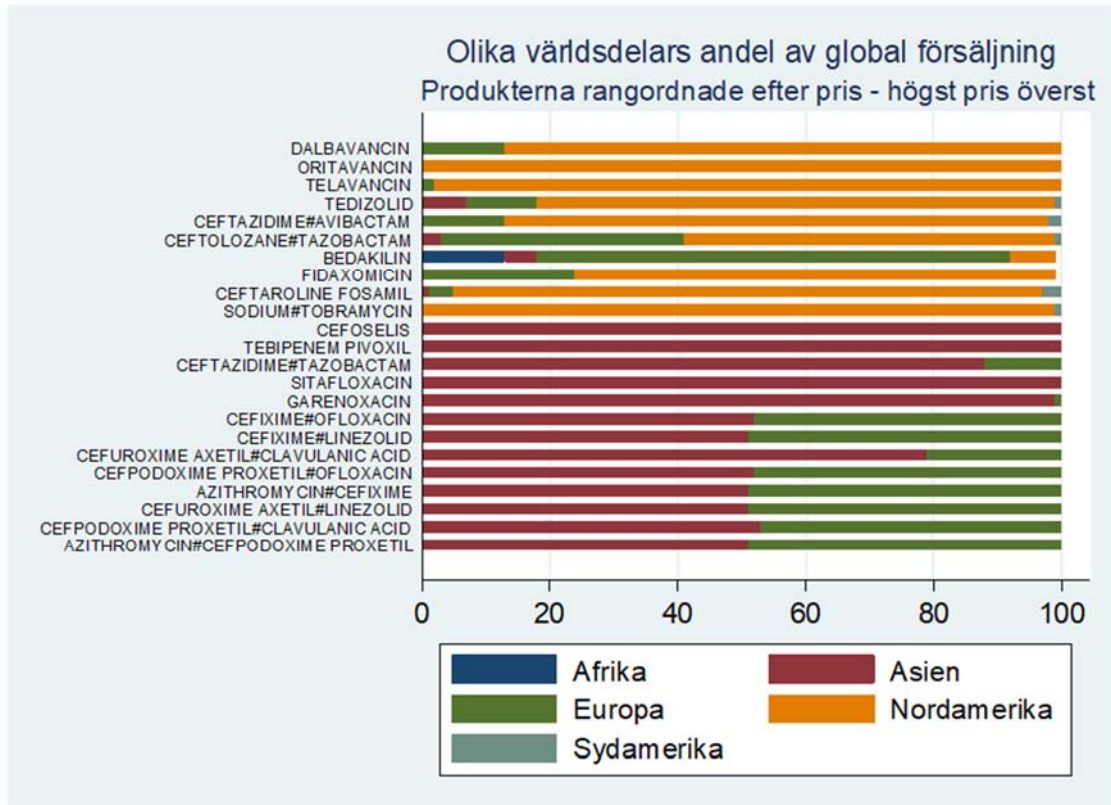
³ Bedömningen av detta är gjord av Charlotta Edlund, Sakkunnig inom antibiotika och antibiotikaresistens, Folkhälsomyndigheten. Senare i denna rapport diskuterar vi olika typer av så kallade pull-incitament som betalas ut till företag givet att de uppnått ett visst utvecklingsmål med sin produkt. Vi vill understryka att vi här inte gjort någon bedömning av huruvida dessa sju antibiotika skulle vara aktuella för en sådan belöning.

Figur 3. Pris och försäljning för nya antibiotika. Priset motsvarar det genomsnittliga priset per "standard unit", vilket är DDD om detta är definierat annars enhet.



Källa: IQVIA och TLV analys.

Som framgår av figur 4 säljs de dyraste substanserna framförallt i Nordamerika. USA är landet med störst användning och även om det är mycket små volymer som säljs, blir försäljning relativt hög på grund av höga priser för dessa substanser relativt andra antibiotika. Bedakilin för lungtuberkulos, har en relativt högt pris, används mest i Europa - framförallt i Ryssland. Substanserna med låga priser konsumeras mest i Asien, där Indien och Japan är de stora konsumenterna.

Figur 4. Var säljs de nya produkterna?

Källa: IQVIA och TLV analys.

Förväntade intäkter för nya antibiotika

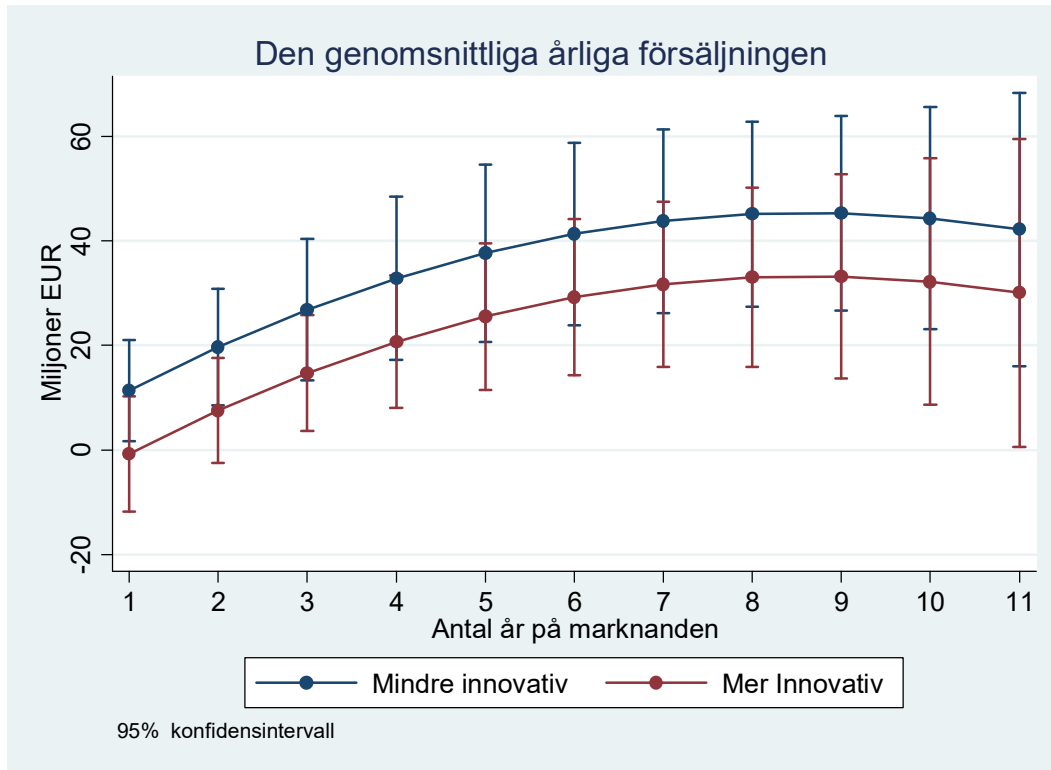
Den årliga försäljningen av läkemedel, liksom de flesta andra produkter, varierar beroende på var i produktlivscykeln de befinner sig. I figur 5 visas det genomsnittliga försäljningsvärdet⁴ uppdelat på år på marknaden, för de 23 nya antibiotikaprodukter som visades i figur 2. Det sker en tydlig tillväxt över tid. Försäljningen av de mindre innovativa läkemedlen ökade från 11 till 45 miljoner EUR under första tio åren. Det skattade genomsnittliga försäljningsvärdet per produkt de första 11 åren på marknaden är 390 miljoner EUR.

I figuren visas också försäljningen för de sju viktigaste produkterna som nämndes ovan. De flesta har inte funnits på marknaden så länge och har därför ett stort konfidensintervall de senare åren. Den årliga försäljningen av dessa produkter är betydligt lägre. Den skattade högsta försäljningen är 33 miljoner EUR som uppnås

⁴ Skattning från en kvadratisk regression $Försäljning_i = a_0 + \beta_1 * \text{år}_i + \beta_2 * \text{år}_i^2 + b_3 \text{Innovativ}_i + \varepsilon_i$

efter nio år på marknaden. Det skattade genomsnittliga försäljningsvärdet per produkt de första 11 åren på marknaden är 250 miljoner EUR.

Figur 5. Den skattade genomsnittliga försäljningen av nya antibiotika som har lanserats efter år 2006.



Källa: IQVIA och TLV analys.

De två förmodligen viktigaste produkterna är ceftazidim/avibactam och ceftolozan/tazobactam, eftersom de har aktivitet mot patogener som WHO beskriver som "critical". Dessa två har bara funnits på marknaden några år men har en mer positiv försäljningsutveckling, med genomsnitt på:

- År 1: 14 miljoner EUR
- År 2: 25 miljoner EUR
- År 3: 52 miljoner EUR

Det är svårt att göra en bra uppskattning av förväntad försäljning av ett nytt antibiotikum. Men det ska inte skymma slutsatsen att nya antibiotika – även de som är viktiga – har låg försäljning.

2 Nettonuvärde, utvecklingskostnader och pull-incident

Detta kapitel består av tre avsnitt. I det första beskriver vi metoden för beräkning av *förväntat nettonuvärde* (Expected Net Present Value, ENPV). I det andra avsnittet visar vi vilken *förväntad kostnad per godkänt läkemedelssubstans* som tre olika studier av utvecklingen av läkemedel, leder till. Denna beräkning är nära besläktad med beräkningen av ENPV med största skillnaden att när man beräknar *kostnad per godkänd ny läkemedelssubstans* tar man i beaktande att många substanser måste tas igenom de tidiga faserna för att en till sist ska nå hela vägen till godkännande. I det tredje avsnittet diskuterar vi vad som avgör vilket av de två pull-incidenterna *market entry rewards* (MER) och *milestone prizes* (MP) som kan förväntas vara effektivast. Fokus ligger på hur stor en MER respektive en MP måste vara för att totala intäkter ska vara minst lika stora som förväntad kostnad per godkänd läkemedelssubstans (alternativt uttryckt: positivt ENPV).

2.1 Nuvärdesberäkningar av förväntade utvecklingskostnader och intäkter: en metod att beräkna om utvecklingen av en ny läkemedelssubstans förväntas bli lönsam

Innan läkemedelsföretag fattar beslut om de ska utveckla en ny läkemedelssubstans, NME (New Molecular Entity), gör de ofta en beräkning av förväntade intäkter och förväntade kostnader sett över produktens hela livscykel: från utveckling till försäljningsperiodens slut. Detta benämns ENPV. Om kostnaderna förväntas bli större än intäkterna talar detta naturligtvis emot att företaget investerar i att utveckla produkten. Diskussionen om att det behövs nya ekonomiska incitament till företag som utvecklar antibiotika, grundar sig till viss del på att beräkningar visar negativa ENPV, det vill säga att uppskattade utvecklingskostnader är större än förväntade intäkter sett över produktens hela livscykel.

2.1.1 Vilka är principerna i beräkningen?

I en beräkning av ENPV för läkemedel brukar man utgå från de faser som utvecklingen brukar delas in i. Sedan lägger man till två "faser" för marknadsgodkännande och försäljning och får då sammanlagt sex faser:

- Pre-klinisk fas
- Fas I
- Fas II
- Fas III

- Marknadsgodkännande
- Försäljning

För varje fas görs sedan antaganden om:

- *Tiden* som fasen förväntas pågå.
- *Sannolikheten* att resultaten i en specifik fas är tillräckligt positiva för att utvecklingen ska kunna gå vidare till nästa fas.
- *Kostnaderna* per månad för de olika faserna. I försäljningsfasen görs istället ett antagande om förväntad *intäkt*.

Utöver dessa antaganden gör man också ett antagande om den så kallade *diskonteringsräntan*. Detta eftersom analyserna görs som *nuvärdesberäkningar*, vilket innebär att kostnader och intäkter som inträffar i framtiden betraktas som mindre "värda" än kostnader och intäkter som inträffar direkt. Detta på grund av den så kallade kapitalkostnaden, se vidare diskussion i avsnitt 2.2. Med en diskonteringsränta på 10 procent har en intäkt på 100 kronor om ett år, ett värde idag på 91 kronor.⁵

Det är naturligtvis inte bara en beräkning av ENPV som styr beslutet om företaget ska investera i ett visst utvecklingsprojekt. Det är komplexa beslut med många olika faktorer som spelar roll. Men en viktig aspekt är uppskattningen av förväntade intäkter och kostnader.

Hur beräkningen görs kan illustreras med ett förenklat och hypotetiskt exempel, se figur 6. I detta exempel finns det bara två utvecklingsfaser och en försäljningsfas. De gröna prickarna representerar företagets beslutsnoder: då fattas beslut om projektet ska fortsätta.

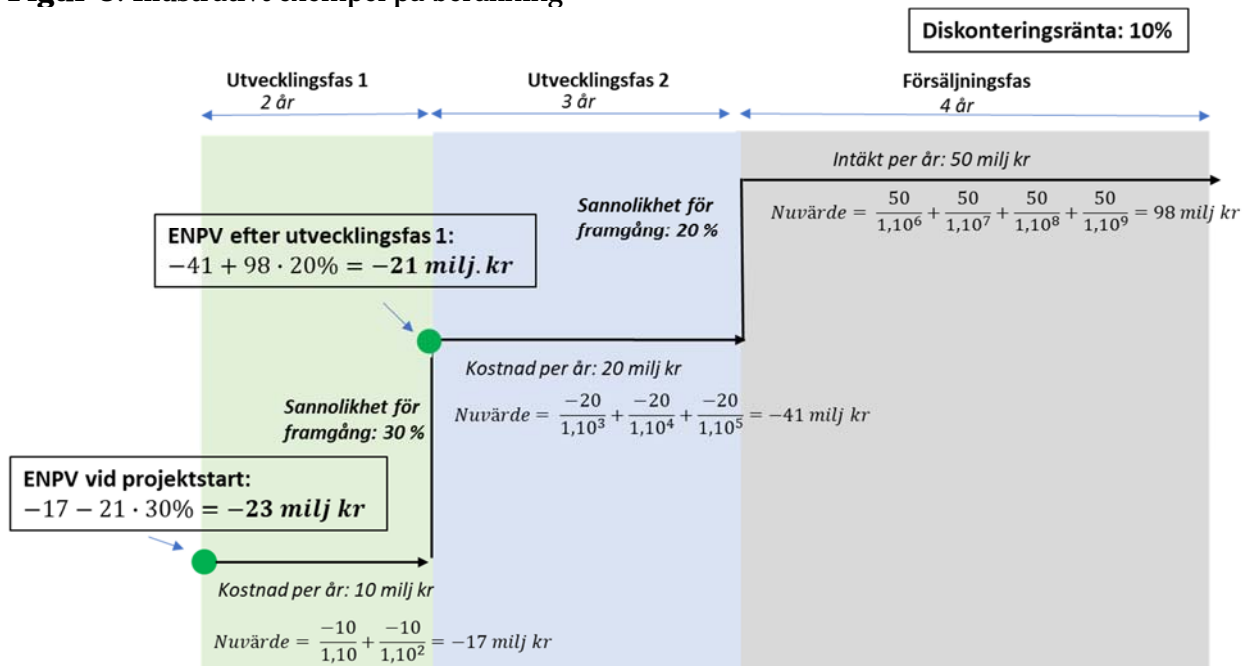
Beräkning visar att detta utvecklingsprojekt har ett ENPV på -23 miljoner kronor vid projektstart och alltså inte skulle påbörjas om företaget har som beslutsregel att inget projekt med negativt ENPV ska påbörjas. Även om projektet skulle påbörjas och den första utvecklingsfasen är lyckosam, så är ENPV fortsatt negativ, -21 miljoner kronor, vid den andra beslutsnoden.⁶

I detta exempel är FoU-kostnaderna 80 miljoner kronor, uppdelat på 20 miljoner kr i den första fasen och 60 miljoner kr i den andra fasen. Intäkterna är mer än dubbelt så höga, 200 miljoner kronor, om produkten når hela vägen till godkännande. Men på grund av diskonteringen och att det bara är 6 procents sannolikhet att produkten når hela vägen till godkännande ($0,3 \cdot 0,2 = 0,06$), så är nuvärdet alltså negativt, -23 miljoner kronor.

⁵

$$\frac{100}{1,10} = 90,91$$

⁶ Vid andra beslutsnoden betraktar man alltså kostnaderna från första fasen som en "sunk cost" som inte beaktas eftersom det redan är passerat.

Figur 6: Illustrativt exempel på beräkning

Kostnader och incitament för grundforskning och discovery är inte med i beräkningen

I Sertkaya et al (2014) och Baraldi et al (2018) beräknas ENPV för antibiotikaprojekt. I Sertakaya görs det till och med separat för antibiotika mot olika typer av infektioner. Vi redovisar detaljerna i dessa beräkningar i avsnitt 2.2.

Den tänkta tidpunkten för det första beslutet i deras beräkningarna av ENPV är när den pre-kliniska fasen påbörjas, det vill säga när det redan finns en identifierad molekyl som man hoppas kan fungera som aktiv substans i ett nytt läkemedel. Men för att komma dit behövs ofta grundforskning. Kostnaderna för detta är inte med i de beräkningar vi känner till. Anledningen är att denna grundforskning ofta görs på universitet eller att den är finansierad på annat sätt: genom anslag från privata eller offentliga forskningsstiftelser (se t.ex. Wizemann et al, 2009). Finansiärerna av grundforskning fattar sällan sina beslut baserat på vad som kan bli kommersiellt lönsamt.

Andersson Kronlid et al (2017) i DRIVE AB-projektet, gör simuleringarna av hur många nya antibiotika som kommer att lanseras på marknaden de kommande decennierna, med olika antaganden om inflödet av molekyler från grundforskningen. Men i dessa simuleringar syns det alltså inte om anledningen till att för få antibiotika utvecklas är att det är ett för litet inflöde av idéer och substanser från grundforskningen, som ett resultat av brist på finansiering av denna.

Om ENPV är positivt i tidiga faser, då är det mer ännu mer positivt i senare faser
 Det är långt ifrån alltid fallet att ett och samma företag tar en produkt genom hela alla faser. I början av kedjan är det ofta små och medelstora företag (SMEs) som äger produkten och sköter utvecklingen: driver kliniska prövningar och ordnar finansiering. Det är inte ovanligt att produkten sedan köps av ett större läkemedelsföretag innan fas III-prövningar ska genomföras (Årdal et al, 2017).

I de samtal med läkemedelsföretag vi haft ges ibland bilden av att det är i senare faser som projekt riskerar att läggas ner, på grund av att förväntad lönsamhet är för låg. Det är också det resonemang som förs i slutrapporten för DRIVE AB-projektet (Årdal et al, 2017). Men det är svårt att förstå utifrån ENPV-beräkningar. Eftersom om ett företag har bedömt det som tillräckligt kommersiellt intressant att ta utvecklingskostnader för pre-klinisk fas och fas I, när eventuella intäkter låg långt fram i tiden och med ganska liten chans att över huvud taget realiserar, då borde det finnas företag som vill ta projektet vidare när: en mindre del av kostnaderna återstår, eventuella intäkter ligger närmare i tid och sannolikheten att få produkten godkänd är större. Annorlunda uttryckt, om ENPV är positivt vid start av projektet, då kommer ENPV att vara ännu mer positivt i senare faser. Beräkningar antyder alltså att om lovande antibiotika inte utvecklas på grund av dålig lönsamhet, så ligger problemet i början av utvecklingskedjan snarare än i slutet.

Har företag i olika delar av utvecklingskedjan olika avkastningskrav?

Det som kan ändra denna slutsats är om de stora företagen som är aktiva i senare faser agerar utifrån andra målsättningar och begränsningar än de mindre företag som ofta äger substansen och driver utvecklingen i början av utvecklingskedjan. Det kan till exempel handla om att stora och små företag har olika krav på avkastning. Om stora företag ställer högre krav på avkastning (det vill säga använder högre diskonteringsränta) än de små företagen, kan man få effekten att projekt läggs ner i senare faser trots att substansen visat positiva resultat.⁷

I DRIVE AB-projektets slutrapport till exempel menar de att stora företag har högre avkastningskrav än små (Årdal et al, 2017). Om det är så skulle en möjlig förklaring kunna vara att de små företagen inte påbörjar utvecklingen på samma strikt kommersiella grunder som de stora företagen gör. Mindre företag kan ha andra drivkrafter som entreprenörskap, kreativitet och idealism. Detta, i kombination med att SME:s får en del av sin finansiering i form av bidrag som kanske inte heller delas ut på basis av att projektet beräknas bli företagsekonomiskt lönsamt, kan göra att projekt påbörjas utan att ENPV är positivt. Men om projektet däremot sedan ska tas vidare i senare faser av större företag, måste ENPV vara positivt.

Andra menar dock att det är precis tvärtom, att diskonteringsräntan i senare faser ska vara lägre eftersom risken då har minskat (se Mestre-Ferrandiz et al (2012) för en diskussion). Ett argument är att små företag i tidiga faser ibland är finansierade

⁷ Det finns dock exempel på att sådana projekt kan säljas till mindre företag med lägre avkastningskrav eller annorlunda lönsamhetsbedömningar för fortsatt utveckling.

av riskkapital där avkastningskravet är större än för den egenfinansiering som stora läkemedelsföretag använder (se till exempel Cockburn och Lerner).

Om de stora företagen inte betalar ett pris som motsvarar värdet

Beräkningen av ENPV utgår ifrån att marknaden för köp av lovande substanser under utveckling fungerar "perfekt", så att det mindre företag som säljer sin substans efter till exempel fas I till ett större företag får en betalning som motsvarar vad värdet, ENPV, är just då. Det innebär ett antagande om att det råder hård konkurrens mellan de stora företagen vid köp av substanser så att de tvingas betala ett pris som motsvarar värdet.⁸

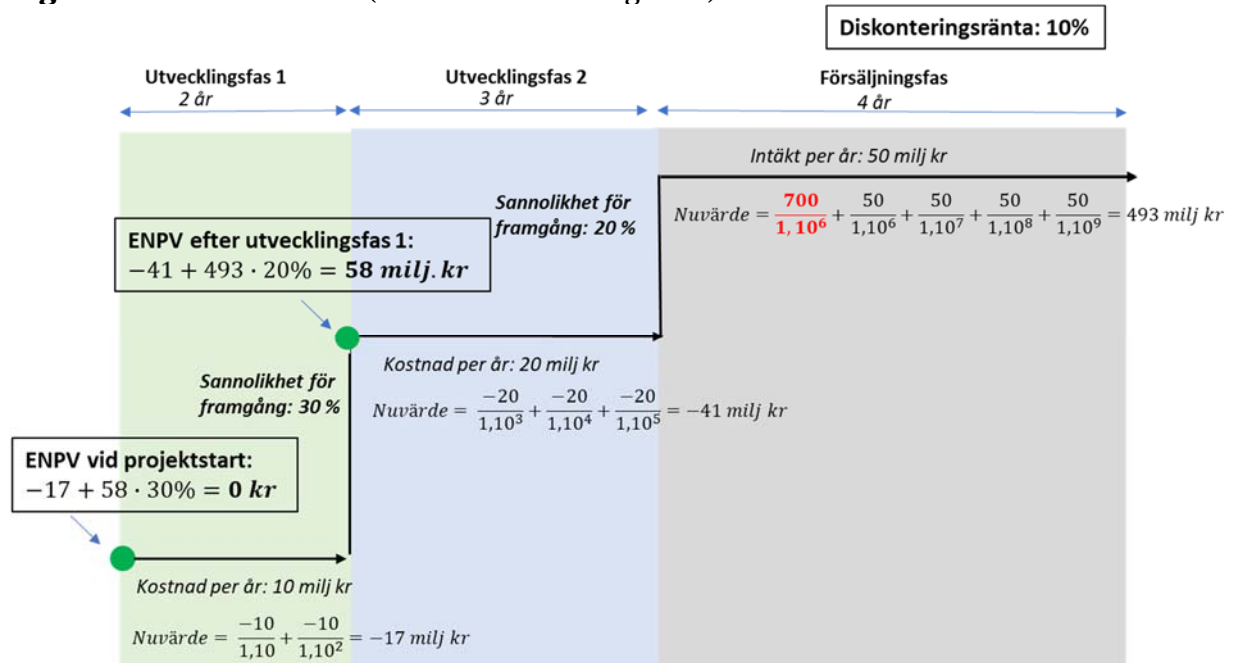
Man kan dock tänka sig att de stora företagen har köparmakt och inte behöver betala ett pris som motsvarar värdet. Om det är så, så minskar incitamenten för små företag verksamma i tidiga faser att utveckla nya antibiotika. Mer om detta nedan.

2.1.2 Effekten av två olika pull-incitament: *Market entry reward* och *Milestone prize*

Pull-incitament handlar om att ge ekonomiska incitament genom att belöna framgång snarare än att ge bidrag till utvecklingskostnader. MER är en klumpsumma, orelaterad till hur stor användningen är, som betalas ut efter att ett antibiotikum har blivit godkänt och under förutsättning att det har vissa fördefinierade egenskaper, till exempel effekten mot WHO:s mest prioriterade patogener. MP är också en klumpsumma men betalas istället ut efter att en viss utvecklingsfas har lyckats, till exempel efter fas I. Syftet här är inte att diskutera dessa incitament i detalj, bara att visa hur de påverkar ENPV i olika delar av kedjan. Se Baraldi et al (2018) för en mer utförlig beskrivning. Ett praktiskt problem med MP som vi vill nämna är dock att det kan vara oklart när en viss fas i praktiken är avslutad. De olika faserna kan också pågå parallellt.

En tillräckligt stor MER som kompletterar de vanliga intäkterna (en så kallad *partially de-linked MER*) för att ENPV vid projektstart i exemplet i figur 6 inte ska vara negativt, måste vara minst 700 miljoner kronor, se figur 7. Varför måste MER vara så stor när kostnaden för utveckling bara är 80 miljoner kronor? Anledningen är dels att företaget bara har 6 procents chans att få ta del av MER och dels att den betalas ut först 5 år efter projektet påbörjats när läkemedlet blivit godkänt.

⁸ Begreppet "pris" används här i bred bemärkelse: den totala ersättningen som det stora bolaget betalar till företaget de övertar substansen av. Det kan handla om licensbetalning, royalties eller att det stora företaget köper hela företaget som äger substansen.

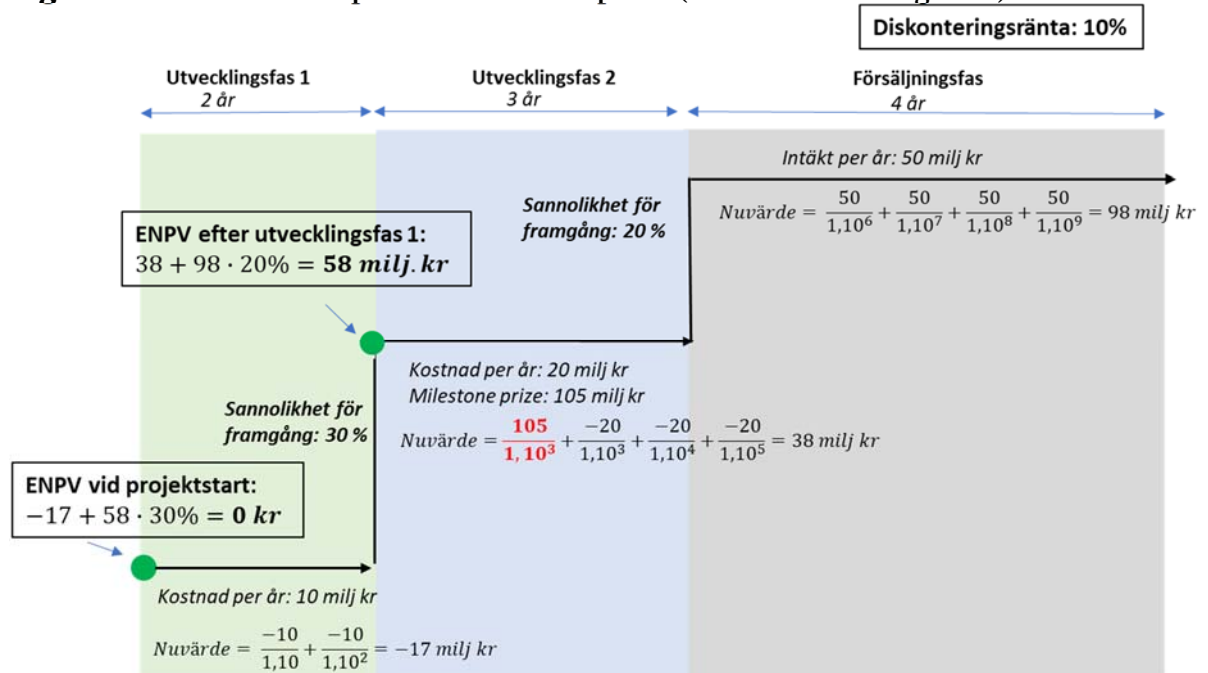
Figur 7: ENPV med MER. (MER visas i rött i figuren.)

En tillräckligt stor MP för att ENPV vid projektstart ska vara positivt, är betydligt mindre, 105 miljoner kronor, se figur 8. Innebär det att MP är ett billigare sätt för det offentliga att uppnå samma effekt som en MER? Det beror på om det offentliga har en lägre kapitalkostnad än företagen.

Det första att notera är att MP måste betalas ut till 5 gånger så många företag som en MER behöver betalas ut till, eftersom 4 av 5 företag som får MP inte kommer att ta en produkt till godkännande i exemplet. För det andra, MP betalas ut tidigare vilket innebär att företagen nöjer sig med en mindre summa på grund av diskonteringen.

Men även det offentliga har en kapitalkostnad och föredrar att betala senare. Om det offentliga skulle ha samma kapitalkostnad (diskonteringsräntan avspeglar kapitalkostnaden) som företagen, och vi beaktar att en MP måste betalas ut tidigare än en MER, då är kostnaden för det offentliga den samma oavsett vilket av de två incitamenten som används.

Slutsatsen är att om det offentliga har en lägre kapitalkostnad än företag – vilket är rimligt att tänka sig – då är det effektivare för det offentliga med en MP än en MER: en mindre summa pengar behöver betalas ut för att ge en lika stor förbättring av ENPV.

Figur 8: Illustrativt exempel med Milestone prize. (MP visas i rött i figuren.)

Andra anledningar till att en MP är effektivare än MER

Eventuellt finns det också andra anledningar till att MP är ett mer effektivt sätt än MER att uppnå en förstärkning av incitamenten, som inte fångas av beräkningarna här. Ett exempel skulle vara om de små företagen i tidiga faser har väldigt svårt att ordna finansiering så att många projekt helt enkelt kommer att avslutas på grund av kapitalbrist. Då kan en MP innebära att dessa projekt kan drivas vidare. Den funktionen har en MER svarare att fylla.

En annan anledning kan vara om de stora företagen när de köper lovande substanser av mindre företag inte betalar det fulla värdet, som diskuterades tidigare. Detta skulle då nämligen innebära att värdet för en MER "fastnar" hos det företag som äger substansen när den godkänns. En MER, om det fungerade på ett idealt sätt, är ju annars tänkt att "dra" substansen genom hela utvecklingskedjan: intäkten blir större efter godkännande och då förstärks incitamenten i hela kedjan. Men om det stora företaget inte behöver betala ett pris som motsvarar värdet, ENPV, då försvagas denna dragkraft i tidigare stadier, och det kan vara effektivare att betala en MP direkt till det mindre företaget efter till exempel fas I.

Om flaskhalsen däremot består i att projekten läggs ner efter de tidiga faserna för att ingen vill genomföra de dyra fas III-prövningarna, då är en MER, mer intressant.

Det finns studier av var i utvecklingskedjan som flaskhalsarna finns, se DRIVE AB (2015). Men vi tror att det skulle behövas ytterligare kunskap om detta.

2.2 Studier av kostnad per godkänd ny läkemedelssubstans

Det finns ett flertal studier av hur mycket det kostar att utveckla en ny läkemedelssubstans: från preklinisk forskning till godkännande, se Mestre-Ferrandiz et al (2012). Beräkningar utgår ifrån samma typ av antaganden som beräkningen av ENPV. Men det finns några skillnader:

- I kostnadsberäkningarna görs av naturliga skäl inget antagande om hur stora intäkterna kommer att vara.
- Istället för att *diskontera kostnader*, det vill säga minska värdet av kostnader längre fram i tiden, så ökar man kostnader som sker tidigare i utvecklingskedjan genom att lägga till *kapitalkostnader*. Detta handlar egentligen bara om vilken tidpunkt man utgår ifrån: vid beräkning av ENPV räknar man om allt till det värde det har vid projektets början. I beräkningarna av *kostnadsberäkningarna* räknar man om kostnaden till tidpunkten för godkännandet.
- ENPV-beräkningen handlar om att beräkna förväntade kostnader och intäkter för ett projekt. Beräkningarna av *kostnaden per godkänt läkemedel* dividerar denna kostnad med sannolikheten för att ett projekt ska lyckas, för att fånga att många projekt måste startas för att ett av dem ska gå hela vägen till godkännande.

Vi väljer här att jämföra de två tidigare studierna för antibiotika Sertakaya et al (2014) och Baraldi et al (2018) med DiMasi et al (2016) eftersom detta är den mest citerade studien om utvecklingskostnaderna. (Vi benämner dessa studier Sertkaya, Baraldi respektive DiMasi i fortsättningen.) Anledningen till att DiMasi är mest citerad är troligen för att de har fått tillgång till konfidentiella data över kostnader, utvecklingstider med mera, direkt av ett antal stora läkemedelsföretag. Viktigt att säga är dock att DiMasi också är den studie som kommer fram till högst kostnader.

I tabell 1 visas antaganden om sannolikhet att lyckas, kostnader och tidsåtgång. Vi gör jämförelsen genom att beräkna vad *kostnaden per godkänt läkemedel* blir med de tre studiernas olika antaganden för faslängd, sannolikheter, kostnader etc.

DiMasi gäller inte specifikt antibiotika utan är ett genomsnitt för alla de läkemedel som företagen som tillhandahöll data för, utvecklade under de år som data samlades. Baraldi och Sertakaya är dock specifikt för antibiotika. Sertkaya gör till och med specifika beräkningar för olika typer av indikationer. Vi kan dock inte bedöma om skillnaderna i skattade kostnader beror på skillnader i metodik eller om det beror på att antibiotika är billigare att utveckla än en genomsnittligt annat läkemedel.

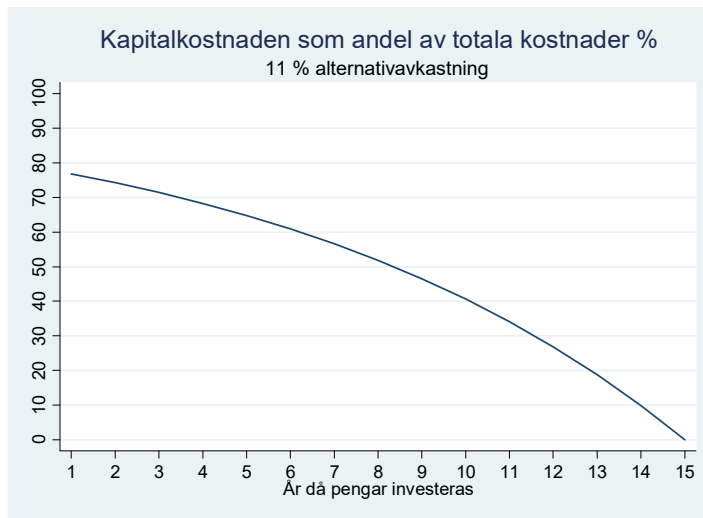
Tabell 1. Jämförelse av antaganden

		Sertkaya	Baraldi*	DiMasi
Sannolikhet att lyckas	Preklin	35 %	43 %	Finns ej**
	Fas I	33 %	54 %	59 %
	Fas II	50 %	54 %	35 %
	Fas III	67 %	55 %	62 %
	Godkännande	85 %	91 %	91 %
Kostnad per substans man tar genom de olika faserna, miljoner US dollar	Preklin	21	9,8	51,8**
	Fas I	9,6	8,0	25,3
	Fas II	10,2	15,5	58,6
	Fas III	51,6	65,5	255,4
	Godkännande-fasen	2,0	64,0	0 (anger ingen kostnad)
Tidsåtgång (år)	Preklin	5,50	6,00	2,60
	Fas I	0,83	2,75	1,65
	Fas II	1,01	1,33	2,52
	Fas III	1,83	2,87	2,56
	Godkännande	0,83	1,29	1,33
Diskonteringsränta****		11 %	8-30 %	10,5 %

Källa: Sertkaya et al (2014), Baraldi et al (2018) och DiMasi et al (2016).. *Baraldi et al antar en fördelning av värden i simuleringarna. Här redovisas medelvärden. ** DiMasi behandlar kostnaden för preklinisk utveckling på ett något annorlunda sätt jämfört med de två övriga studierna, vilket gör att ingen sannolikhet att lyckas med denna fas redovisas. De lägger på kostnaden för prekliniska kostnader direkt på kostnaden per godkänt läkemedel. Denna siffra är framräknad genom att dividera prekliniska kostnader, 438 milj. USD per godkänt läkemedel, med sannolikheten att ett projekt går hela vägen från preklin till godkännande. **** I vår jämförelse av studierna nedan så antar vi samma alternativavkastning för kapital, 11 procent, för all tre studier för att öka jämförbarheten.

Kapitalkostnader en stor del av utvecklingskostnaderna

Kapitalkostnaderna utgörs av den intäkt som en investerare skulle ha haft om pengarna som används för utveckling av ett läkemedel placerades i värdepapper istället. Det är alltså en alternativkostnad. Kapitalkostnaden i relation till direkta kostnader (*out-of-pocket costs*) är högre i tidigare utvecklingsfaser än i senare faser, eftersom det dröjer längre tid innan investeraren får tillbaka pengarna för de tidiga utvecklingsfaserna. I figur 9 visas kapitalkostnaden som andel av totala kostnader i ett projekt som leder till ett godkänt läkemedel efter 15 år och med en alternativavkastning på 11 procent. För pengarna som används det första året är kapitalkostnaden cirka 4 gånger så hög som den direkta kostnaden. Eller, annorlunda uttryckt, kapitalkostnaden utgör cirka 75 procent av totala kostnader det första året.

Figur 9: Kapitalkostnaden som andel av totala kostnader

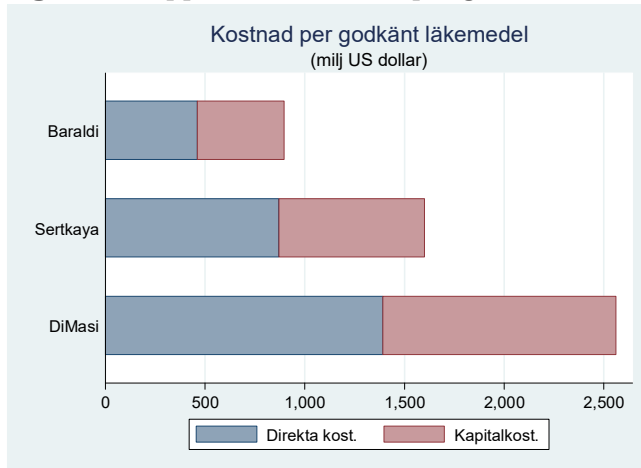
I vår jämförelse av studierna nedan så antar vi samma alternativavkastning för kapital i alla tre, 11 procent, för att öka jämförbarheten.

Stor skillnad mellan olika studiers uppskattningar av kostnader

I figur 10 visas vad beräknad kostnad per godkänt läkemedel är. DiMasi skattade kostnad är nästan tre gånger så hög som Baraldi, med Sertakaya i mitten. I samtliga tre studier utgör kapitalkostnaden knappt hälften av den totala kostnaden.

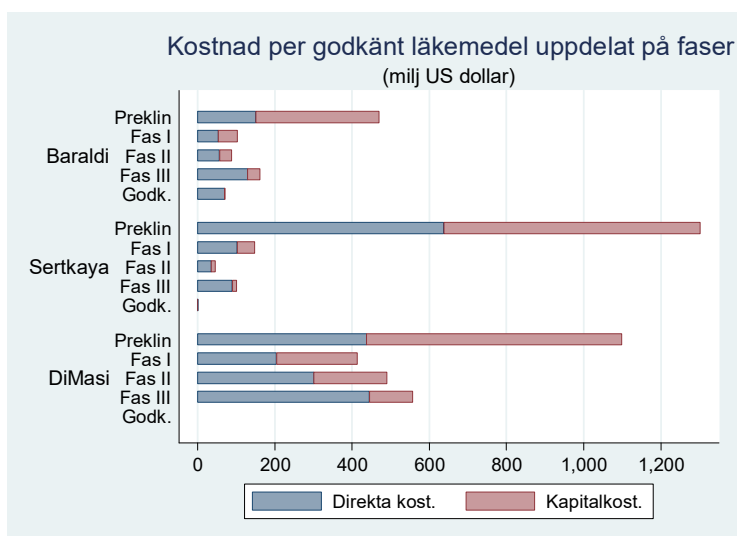
I dessa beräkningar tar man alltså hänsyn till att de allra flesta substanser ett företag påbörjar utveckling av kommer att falla ifrån eftersom de inte visar tillfredställande resultat i prövningarna. För att få ett läkemedel ända till godkännande behöver företaget till exempel göra prekliniska studier för mångdubbelt fler substanser, och kostnaden för det är inkluderat i beräkningen.⁹

⁹ I exemplet i figur 6 så är den förväntade utvecklingskostnaden per substans man påbörjar utveckling av: $17 + 41 \cdot 30\% = 29,3$ miljoner kronor. Den förväntade kostnader per godkänt läkemedel är: $\frac{29,3}{30\% \cdot 20\%} = 488$ miljoner kronor.

Figur 10: Uppskattad kostnad per godkänd läkemedelssubstans.

I figur 11 visar vi hur kostnaderna i de olika faserna ser ut. Det visar att kostnaderna för preklinisk fas är högst. Något som beror på att antalet substanser som måste genomgå prekliniska studier är mycket större än antalet substanser som måste genomgå fas III-prövningar, för att åtminstone ett nytt läkemedel ska nå ända fram till godkännande. Det är ändå ett överraskande resultat givet det som brukar sägas om kostnaderna för vid läkemedelsutveckling, att det framförallt är fas III-prövningar som kostar.

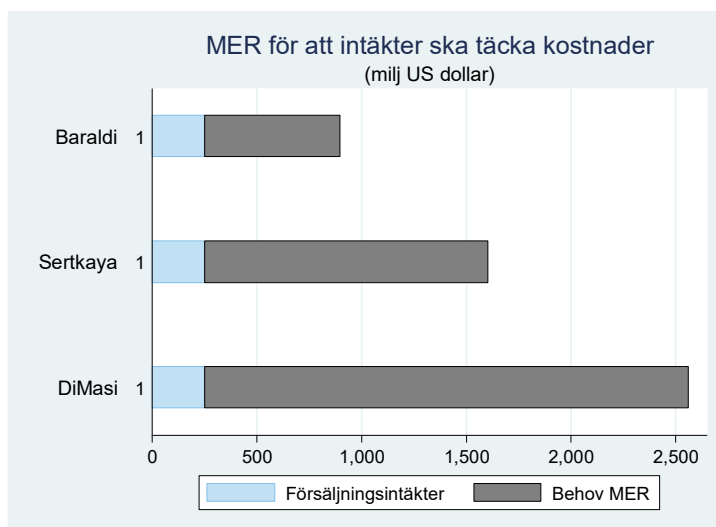
Det syns också tydligt att kapitalkostnadernas andel i de tidiga faserna är högre än i senare faser eftersom pengarna som används i tidiga faser måste "lånas ut" under längre tid.

Figur 11: Kostnad per godkänt läkemedel uppdelat på faser

2.3 Hur stor behöver MER respektive MP vara?

Baserat på beräkningen av kostnaden för att utveckla en ny läkemedelssubstans, och en uppskattning av vilka intäkterna kommer att vara, så kan vi beräkna hur stor MER och MP måste vara för att förväntade intäkter ska täcka förväntade kostnader (försäljningsintäkter plus MER eller MP). Vi beräknade detta med ett antagande att företaget som utvecklar ett nytt antibiotika har en försäljning på 250 miljoner dollar (diskonterat) över produktens hela livscykel - en mycket grov uppskattning baserat på det som visas i kapitel 1.¹⁰ Resultaten visas i figur 12.

Figur 12: MER för att totala intäkter ska täcka kostnader



Beroende på vilken beräkning man tror mest på, så varierar behovet av *MER* mellan knappt cirka 700 miljoner dollar och knappt 2 300 miljoner dollar. En *MER* kan konstrueras på en mängd olika sätt och utformningen kommer att påverka hur stor en rimlig *MER* bör vara. Med beräkningen här tänker vi oss en enkel form av *MER* där hela summan betalas vid tillfället för godkännande och som kompletterar försäljningsintäkterna.

Om man istället betalar ut en *MP*, och gör detta efter fas I, då skulle denna behöva vara, enligt:

- Baraldi: 57 miljoner dollar (till 3,7 företag¹¹ per godkänd substans)
- Sertkaya: 92 miljoner dollar, (till 3,5 företag per godkänd substans)
- DiMasi: 148 miljoner dollar, (till 5 företag per godkänd substans)

¹⁰ Försäljningsintäkterna diskonteras så att de motsvarar nuvärdet vid tidpunkten för försäljningsstart.

¹¹ Beräknas genom: $1/(\text{sannolikheten att produkten tas från fas II till godkännande})$

Viktigt att påpeka är då att en MP måste betalas ut till många företag för att ett i slutändan ska bli godkänt (anges inom parentes), medan MER bara betalas ut till ett företag.

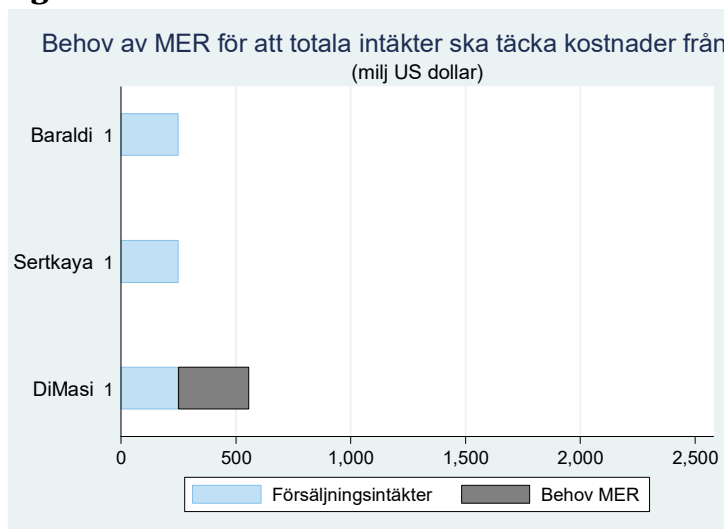
Dessa värden på MP är beräknade under antagandet att ett och samma företag äger substansen genom hela kedjan, alternativt att företaget som köper substansen efter fas I eller fas II betalar ett pris som motsvarar ENPV i den fasen.

Syftet här är som sagt inte primärt att slå fast hur stora summor som de två pull-incidenten bör vara om de skulle implementeras – då behöver man göra många känslighetsanalyser av parametervärden samt fundera över olika varianter. Syftet är istället att ge en indikation på storleksordningen samt visa på skillnader mellan olika beräkningar.

Om MER bara ska täcka från fas III

Som diskuterades i kapitel 2 menar vissa att incitamentproblemet främst finns i den senare delen av utvecklingskedjan: att de stora globala läkemedelsföretagen som huvudsakligen är aktiva i senare delen av kedjan är för ovilliga att köpa intressanta substanser och genomföra dyra fas III-prövningar (Årdal et al, 2017, s. 10). Och att tanken med en MER är att åtgärda detta problem. I figur 13 visar vi hur stor MER behöver vara om vi exkluderar kostnaderna för preklinisk fas, fas I och II. Två av de tre kostnadsstudierna visar då att det inte behövs någon MER överhuvudtaget om förväntade diskonterade intäkter till företaget som utvecklar produkten uppgår till minst 250 miljoner dollar över produktens livscykel.

Figur 13: Behovet av MER om intäkter ska täcka kostnader för enbart fas III



Annan finansiering

Det regeringsuppdrag som denna rapport är ett bakgrundsunderlag till, handlar om så kallade pull-incident, och inte om push-incident. Vad vi känner till så har pull-incident ännu inte prövats. Däremot är push-incident vanligt. OECD (2017) uppskattar att 547 miljoner dollar årligen satsas i push-incident för antibiotika av huvudsakligen offentliga medel. Rent allmänt satsas stora summor offentliga medel på läkemedelsutveckling. Nicholson (2012) uppskattar att i USA utgjorde offentliga medel 39 procent av totala utgifter på läkemedelsutveckling under perioden 1999-2008, medan företag stod för 57 procent och välgörenhetsorganisationer för resterande 4 procent. För antibiotika är andelen offentliga medel med all sannolikhet större, givet att de flesta stora företag har slutat utveckla antibiotika och givet de offentliga satsningar på push-incident som görs för antibiotika. Det är huvudsakligen i grundforskningen och de tidiga faserna som offentliga medel används. Men det förekommer också offentliga medel genom hela kedjan. Det främsta exemplet är förmodligen den amerikanska organisationen GARD-P, som till stor del finansieras av Världshälsoorganisationen, WHO.

Referenser

Andersson Kronlid, Carl; Baraldi, Enrico; Callegari, Simone; Ciabuschi, Francesco; Lindahl, Olof; McKeever, Steve; Okhravi, Christopher, (2017), "Work Package 2, Task 9: Simulation report".

Baraldi Enrico; Ciabuschi, Francesco; Callegari, Simone; Lindahl Olof; (2018), "Ekonomiska incitamentmodeller för utveckling av nya antibiotika. Rapport på uppdrag av Folkhälsomyndigheten", Uppsala universitet.

Cockburn, Iain; Lerner, Josh; "The Cost of Capital for Early-Stage Biotechnology Ventures" Boston University and Harvard University:
http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKewiYpKmw0Z_fAhVI3SwKHdl5BeUQFjAAegQIARAC&url=http%3A%2F%2Fuchpedersen.com%2Fwp-content%2Fuploads%2F2016%2F02%2FThe-Cost-of-Capital-for-Early-Stage-Biotechnology-Ventures_CockburnLerner.pdf&usg=AOvVaw0owjUtEPtBPvUNiXzF249N

DiMasi, Joseph A.; Grabowski, Henry G.; Hansen, Ronald W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics* 47 (2016) 20–33.

DRIVE AB, 2015, "Identified risks and bottlenecks to antibiotics innovation":
<http://drive-ab.eu/wp-content/uploads/2014/09/Report-Bottlenecks-and-risks-DRIVE-AB-Task-3-20151023-FINAL.pdf>

Källberg C, Årdal C, Salvesen Blix H, Klein E, M. Martinez E, Lindbæk M, et al. (2018), "Introduction and geographic availability of new antibiotics approved between 1999 and 2014". *PLoS ONE* 13(10): e0205166.

Mestre-Ferrandiz, Jorge, Sussex, John and Towse, Adrian, (2012), *The R&D Cost of a New Medicine*. Rapport från Office of Health Economics.

Morgan, S, Grootendorst, P, Lexchin, J, Cunningham, C, Greyson, (2011) D. The cost of drug development: a systematic review. *Health Policy*. 2011; 100:4-17.

Nicholson S. Financing research and development (2012) In: Danzon PM, Nicholson S, eds. *The Oxford Handbook of the Economics of the Biopharmaceutical Industry*. New York, USA: Oxford university press; 2012.

OECD, WHO, FAO, OIE. (2017) "Tackling Antimicrobial Resistance, Ensuring Sustainable R&D".

Sertkaya Aylin; Eyraud, John, Birkenbach, Anna; Franz, Calvin; Ackerley, Nyssa;

Overton, Valerie; Outterson, Kevin, (2014) “Analytical framework for examining the value of antibacterial products”,

Towse, Adrian; Hoyleb, Christopher; Goodallb, Jonathan; Hirschb, Mark; Mestre-Ferrandiza, Jorge; Rex, John H, (2017), “Time for a change in how new antibiotics are reimbursed: Development of an insurance framework for funding new antibiotics based on a policy of risk mitigation”, *Health Policy* 121 (2017) 1025–1030.

Wizemann, Theresa; Robinson, Sally, Giffin, Robert (2009), “Breakthrough Business Models, Drug Development for Rare and Neglected Disease and Individualized Therapies”, s. 7-11.

World Health Organization, (2017), “Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and the development of new antibiotics.” Geneva: World Health Organization.

Årdal, Christine; Findlay, David; Savic, Miloje; Carmeli, Yehuda; Gyssens, Inge; Laxminarayan, Ramanan; Outterson, Kevin; Rex, John (2017), “Revitalizing the antibiotic pipeline: Stimulating innovation while driving sustainable use and global access.”