

Tillgänglighet till antibiotika

Delrapport 2:

Ekonomiska ersättningsmodeller
för *nya antibiotika* samt
äldre förskrivningsantibiotika

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

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, månad, år
Författare: Yuwei de Gosson de Varennes, Douglas Lundin
Diarienummer: 1200/2016

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

Innehåll

Sammanfattning	4
Summary	6
Termer och begrepp	8
1 Tillgänglighetsproblemet och fast ersättning	10
1.1 Tillgänglighetsproblemet – vad är det?	10
1.2 Betala med fast avgift – en bakgrund.....	13
2 Ersättningsmodellen spelar roll av flera olika anledningar	16
2.1 Vad ersättningsmodellen kan påverka	16
2.2 Slutsatser – viktiga resp. mindre viktiga egenskaper hos en ersättningsmodell för nya antibiotika.....	21
3. Att säkerställa tillgänglighet till nya antibiotika med marknadsskydd	23
3.1 Fyra olika sätt att säkerställa tillgänglighet.....	23
3.2 Olika alternativ för att bestämma storleken på den garanterade ersättningen 27	
3.3 Hur det kan göras	28
4. Att säkerställa tillgänglighet till äldre antibiotika som förskrivs på recept. 30	
4.1 Hur ser vi till att viktiga äldre förskrivningsantibiotika med låg försäljning finns tillgängliga?	30
4.2 När ska TLV acceptera högre priser?	32
Referenser	34
Bilaga I	35

Sammanfattning

I denna delrapport diskuterar vi om ett nytt sätt att betala för antibiotika kan lösa problemet med att vissa medicinskt viktiga antibiotika har ett så lågt försäljningsvärde att de riskerar att inte finnas tillgängliga i framtiden. Det vill säga att inget företag vill sälja dessa produkter i Sverige.

Vore det bättre att betala företagen en fast ersättning som är oberoende av hur stor användningen är, istället för att betala per förpackning som idag? Eller betala genom någon kombination av fast ersättning och per använd förpackning? Eller är det enklast att bara höja styckpriset?

Vi diskuterar lösningar för dels nya antibiotika med marknadsskydd (som vi benämner *nya antibiotika*) och dels för äldre receptförskrivna antibiotika utan marknadsskydd (som vi benämner *äldre förskrivningsantibiotika*) som bedöms vara av särskilt medicinskt värde (se delrapport 1).

Det finns en pågående diskussion internationellt om ersättningsmodeller för antibiotika. Syftet är att lösa det problem man uppfattar finns att läkemedelsföretagen har för svaga incitament att satsa på utveckling av nya antibiotika. Det är dock inte det problemet som vi har till uppgift att bidra med lösningar till i detta regeringsuppdrag. Vårt uppdrag handlar om tillgänglighet i Sverige till redan utvecklade antibiotika.

I dagsläget är problemet med att viktiga nya antibiotika inte finns tillgängliga i Sverige inte så stort, trots låg försäljning. Vi bedömer dock att det är viktigt att hitta lösningar inför framtiden när problemet kan bli större. Redan idag finns exempel på hur äldre viktiga antibiotika med låg lönsamhet tagits bort från den svenska marknaden. Detta kan leda till påtagliga kliniska konsekvenser för till exempel sårbara patientgrupper som barn. Det kan också leda till ökande sjukvårdskostnader och att vården behöver välja mer resistensdrivande behandlingsalternativ. En analys vi gjort visar på ett tydligt samband mellan försäljningsvärde och risk att en produkt försvinner från den svenska marknaden. Sambandet finns för produkter som säljer under cirka 1 miljon kronor per år – risken ökar gradvis ju lägre företagets intäkt är.

Problemet med att viktiga läkemedel tas bort från den svenska marknaden finns även för andra typer av läkemedel. Men antibiotika intar en särställning eftersom behovet av sortimentsbredd är särskilt uttalat. Det har ett stort värde att kunna variera vilka antibiotika som används eftersom det minskar risken för att resistens ska utvecklas. En annan anledning är att antibiotika många gånger är en förutsättning för att vissa andra medicinska åtgärder, till exempel benmärgstransplantationer och cancerbehandlingar, kan utföras.

Vi föreslår olika lösningar för de två kategorierna: *nya antibiotika* respektive *äldre förskrivningsantibiotika*.

Skälet till den låga försäljningen skiljer sig mellan de nya och de äldre antibiotika. Nya antibiotika används mest mot svårbehandlade multiresistenta bakterier. För dessa antibiotika är orsaken till den låga försäljningen det relativt sett goda resistensläget i Sverige och att de "sparas" inför framtiden och används i sista hand,

så att inte resistens utvecklas även mot dessa. För äldre antibiotika är förklaringen till den låga försäljningen istället en kombination av att Sverige är en liten marknad och att produkterna oftast har ett lågt pris. Här handlar det oftast inte om produkter med en stark rekommendation att användas i sista hand för att de är så effektiva, utan om ett mer vardagligt behov av en viss beredningsform eller styrka hos en liten grupp användare, till exempel peroral lösning till barn.

Vi föreslår att en ny typ av ersättningsmodell pilottestas för nya antibiotika. För att kunna ingå i denna modell måste produkten bedömts vara av särskilt medicinskt värde och prioriteras enligt modellen som beskrivs i delrapport 1. De produkter som kan vara aktuella för piloten är rekvisitionsantibiotika – de används på sjukhus.

Ersättningsmodellen innebär att från nationell nivå garanteras företaget en viss intäkt i utbyte mot att företaget i avtal garanterar att hålla en viss volym av produkten tillgänglig. Den garanterade ersättningen kan antingen betalas av staten eller genom överenskommelse gemensamt av stat och landsting. Landstingen betalar för sin användning precis som vanligt, och efter varje år beräknas mellanskillnaden mellan den garanterade ersättningen och företagets faktiska intäkt från landstingen. Staten och/eller landsting gemensamt betalar då denna mellanskillnad till företaget. Ersättningsmodellen möjliggör att olika parter delar på betalningen: nationell nivå betalar för att tillgänglighet ska vara säkrad medan landstingen betalar i proportion till användning som idag.

Storleken på den garanterade ersättningen bestäms genom att Folkhälsomyndigheten först definierar hur stor volym som de anser behöver finnas tillgängligt av antibiotikan i händelse av en stor och plötsligt uppkommen ökad efterfrågan. Den årliga garanterade ersättningen ska motsvara kostnaden om det offentliga skulle köpa in detta säkerhetslager till "europapris" – ett marknadspris som ligger i nivå med andra jämförbara europeiska länder.

För äldre viktiga antibiotika som förskrivs på recept föreslår vi ingen ny ersättningsmodell, utan att företagets intäkt även fortsättningsvis helt och hållet ska komma från patienters och landstings betalning per använd förpackning. En analys vi gjort visar dock att det finns ett tydligt samband mellan risken för att en produkt ska försvinna från marknaden och ett lågt försäljningsvärde. Ett lågt försäljningsvärde kan sålunda generellt sett vara en viktig indikator på att produkten riskerar att försvinna från marknaden. TLV kommer därför att väga in dessa aspekter vid ansökningar om prishöjningar på sådan antibiotika som Folkhälsomyndigheten har bedömt vara av särskilt medicinskt värde.

Summary

In this supplementary report, we discuss whether a new payment model can solve the problem that some medically important antibiotics risk to be unavailable in Sweden because of low sales. Is it better to pay the company a fixed sum that is independent of actual usage, instead of paying per package as we do today? Or is it better to employ a combination of a fixed sum and payment per package? Or is the easiest solution just to increase the unit price?

We discuss solutions for antibiotics of special medical value (see supplementary report 1), both *new antibiotics with market protection* (referred to as new antibiotics) and older out-patient antibiotics without market protection (referred to as older outpatient antibiotics).

There is an ongoing international debate about the need for new payment models for antibiotics. The aim is to solve the problem that pharmaceutical companies have too weak incentives for developing new antibiotics. However, this is not the problem we are assigned to contribute a solution to in this government commission. The aim of this commission is to ensure that existing antibiotics are available in Sweden.

Currently, it is not a substantial problem that those newly approved antibiotics do not enter the Swedish market, although the sales are expected to be low. However, in judgement it is important to find solutions for the future as the problem may escalate. We can already see today that pharmaceutical companies took the decision to remove some older but important antibiotics from the Swedish market because of low profitability. This can lead to marked clinic consequences for vulnerable patient groups, such as children. It can also lead to increased healthcare costs and that doctors may be forced to prescribe alternatives that are more prone to drive resistance. As is shown by our analysis, there is a clear correlation between the annual sales and the risk that a product is withdrawn the Swedish market. Such a correlation exists when the annual sales is less than approximately 1 million Swedish kronor - the risk increases gradually as the annual sales decreases.

The problem with important pharmaceutical products being removed from the Swedish market exists also for other types of medicines. However, antibiotics is somewhat unique both in the sense that a wide assortment range is of special value and that availability to antibiotics often is a precondition for other medical procedures, such as bone marrow transplantation and cancer treatment.

We propose different solutions for those two types of antibiotics mentioned above: new antibiotics and older out-patient antibiotics.

The cause of low sales differs between the new and the older antibiotics. The new antibiotics are mostly used to treat the multidrug resistant bacteria. The low sales for these antibiotics is caused by the relatively favorable resistance situation in Sweden, as well as the recommendation of saving them for the future and using them as a last resort to avoid resistance from being developed. The explanation for low sales of the older antibiotics is instead that Sweden is a small market from a global perspective and that the prices of these products usually are low. It is usually not due to a strong recommendation that the product is to be used as a last resort,

but more about meeting the daily needs of a small group of patients whose treatment depends on a certain formulation or strength, for example, oral solution for children.

We propose to pilot test a new type of payment model for new antibiotics. To be eligible for this model, the product must be considered to be of special medical values and prioritized according to the model described in supplementary report 1. The products that can be relevant for the pilot test are used in an in-patient setting.

In this new payment model, the pharmaceutical company is guaranteed a certain annual revenue from the national level if the company signs a contract to guarantee a certain volume of the product to be available on the Swedish market. This guaranteed payment can either be paid solely by the government, or through an agreement, jointly by the government and the county councils. The county councils pay for the actual usage of the product as usual. After each calendar year, the difference between the guaranteed revenue and the actual revenue (paid by the counties) is calculated. The government and/or county councils pay this difference to the company. This payment model enables different parties to share the payment: from the national level we pay for securing the availability while county councils pay in proportion to the actual usage of the antibiotics as they do today.

To decide the size of the guaranteed annual revenue, the Public Health Agency of Sweden defines first the amount of an antibiotic that is needed in case of a sudden arising of infection. The guaranteed annual revenue will then equal the cost for the public sector to buy such a security stock at market price.

For the older important out-patient antibiotics with low sales, we do not suggest a new payment model. The company's revenue shall continue to come solely from patients' and county councils' payments per package. However, an analysis that we have performed shows that the risk of market exit increases distinctly as sales decreases. A low sales value can thus in general be considered as an indicator for an increased risk that a product will be withdrawn from the market. TLV will therefore take this aspect into consideration when a company applies for a higher price for the antibiotics of special medical value, according to the assessment by Public Health Agency of Sweden.

Termer och begrepp

Aktiv substans – det ämne i ett läkemedel som ger det dess medicinska effekt.

AIP – apotekens inköpspris, det pris som apoteken betalar till företagen som säljer läkemedel.

Antibiotika av särskilt medicinskt värde – I denna rapport avses de antibiotika som har identifierats med att ha risk för otillräcklig tillgänglighet och som bedöms som särskilt medicinskt värdefulla att säkerställa tillgången till. Bedömningen baseras på aktivitetsprofil, tillgängliga alternativ, plats i terapin, ekologisk profil och specifik styrka eller formulering.

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

Förskrivningsantibiotika – En antibiotika som har ordinerats och förskrivits till en patient och som patienten sedan själv hämtar ut på ett öppenvårdsapotek. Patienten står ibland själv för hela kostnaden. Andra gånger betalar patienten delar av kostnaden och resten står det offentliga för genom läkemedelsförmånerna.

Försäljningsvärde – Värdet på försäljningen mätt i AIP, vilket motsvarar läkemedelsföretagets intäkt.

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

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

Högriskresistenstyper – bakterier med specifika resistensegenskaper relevanta för detta uppdrag, mot vilka det idag finns ett uttalat behov av effektiva antibiotika.

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

Marknadsskydd – Om en produkt har marknadsskydd är det inte tillåtet för andra företag att börja sälja en motsvarande generisk produkt. Denna period är som regel 10 eller 11 år efter ett godkännande nationellt eller av den europeiska läkemedelsmyndigheten. Det finns olika former av marknadsskydd: patent, dataexklusivitet och – för säräkemedel – också marknadsexklusivitet.

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

Rekvissionsantibiotika – En antibiotika som upphandlas och finansieras av sjukvården för att sedan användas i hälso- och sjukvården.

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

1 Tillgänglighetsproblemet och fast ersättning

I denna delrapport diskuterar vi olika sätt att minska risken för bristande tillgänglighet för följande två kategorier av antibiotika.

- *Nya antibiotika med marknadsskydd*: kan i princip både vara sådana som förskrivs på recept och sådana som rekvideras inom sjukvården. I resten av rapporten benämner vi dessa *nya antibiotika*. De nya som för närvarande lanseras är dock rekvisitionsläkemedel och det är sådana som är aktuella för den pilottestning av ersättningsmodell vi föreslår i denna rapport.
- *Äldre förskrivningsantibiotika utan marknadsskydd*: de äldre produkter som ingår i läkemedelsförmånen. I resten av rapporten benämner vi dessa *äldre förskrivningsantibiotika*.

Vi diskuterar inte *rekvisitionsantibiotika utan marknadsskydd*. Att säkerställa tillgång till dessa handlar till största del om att öka mängden läkemedel i försörjningskedjan, snarare än förbättra lönsamheten i försäljningen, se delrapport 3.

1.1 Tillgänglighetsproblemet – vad är det?

Med tillgänglighetsproblemet menar vi risken att antibiotika av särskilt medicinskt värde inte finns tillgängliga för den svenska sjukvården på grund av att inget företag vill sälja produkten i Sverige, huvudsakligen på grund av att det inte är lönsamt. (Om produkten finns att tillgå som licensläkemedel räknar vi den alltså inte som tillgänglig enligt vår definition.) Problemet är enligt vår bedömning inte särskilt stort i nuläget. De nya antibiotika med marknadsskydd som är viktiga för svensk sjukvård finns tillgängliga. Zerbaxa (ceftolozan /tazobaktam) och Zavicefta (avibaktam/ceftazidim), de två senaste tillskotten med effekt mot multiresistenta tarmbakterier finns båda att tillgå i Sverige. Det har dock försvunnit ett antal viktiga äldre antibiotika. Det senaste exemplet är Cedax (ceftibuten) som slutade tillhandahållas i början på 2017.

Nya antibiotika som har aktivitet mot högriskresistenstyper av bakterier har ofta en låg försäljning i Sverige. Det är till stor del en konsekvens av vårt – relativt sett – goda resistensläge och att förskrivare är restriktiva med att använda dem för att inte resistens ska utvecklas onödigt snabbt. Det är något som landsting och myndigheter uppmanar till. Det låga försäljningsvärdet för företaget beror alltså inte på att produkten inte är viktig, utan snarare på motsatsen – den är så viktig att den ska sparas inför framtiden.

De äldre antibiotikaprodukter som har en låg försäljning trots att de är viktiga, är ofta riktade mot särskilda patientgrupper med speciella behov, till exempel en substans i en beredningsform som passar barn.

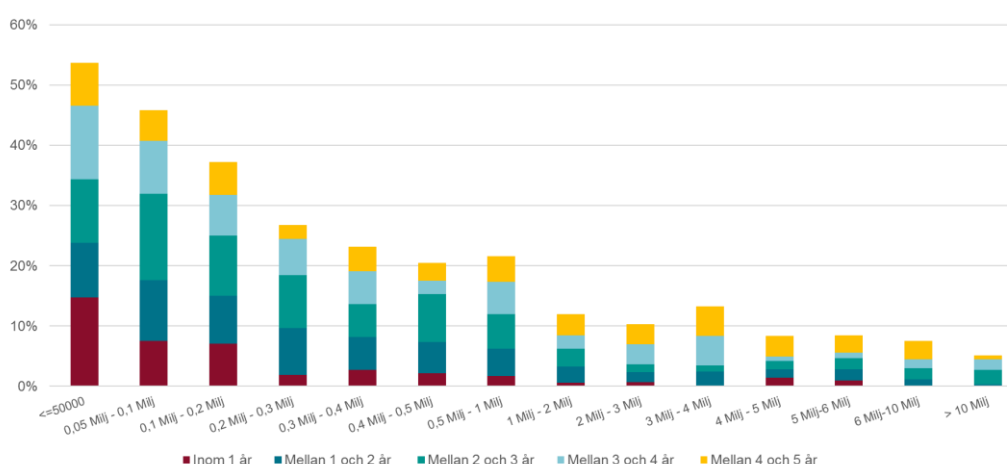
Lågt försäljningsvärde är en indikator på risk för att produkten försvinner från marknaden

Vi har gjort en analys av sambandet mellan försäljningsvärde på AIP-nivå för en produkt och sannolikheten att produkten försvinner från den svenska marknaden, inte finns tillgänglig vare sig i öppen- eller slutenvården. Vi definierar ”försvinner” som att produkten avregistreras eller att den i praktiken inte tillhandahålls – har inte någon försäljning. I analysen ingår alla typer av läkemedel och inte bara antibiotika. Vi har också gjort analysen separat för antibiotika men på grund av att antalet produkter är litet blir det större osäkerhet. Men mönstret är det samma, och vi ser heller ingen anledning till att det borde skilja. Därför presenterar vi här bara analysen där samtliga produkter ingår.

I analysen följde vi alla produkter som fanns tillgängliga 1 januari 2011 till slutet av 2016. Vi beräknade försäljningsvärdet under år 2011 och undersökte sedan hur stor andel av produkterna med olika nivåer på försäljning som hade försvunnit under åren 2012 - 2016. Resultatet illustreras i figur 1.

Figuren visar till exempel att 12 procent av produkterna som år 2011 hade ett försäljningsvärde under 50 000 kr, AIP, försvann år 2012. Figuren visar också att cirka 55 procent av produkterna som år 2011 hade ett försäljningsvärde under 50 000 kr försvann någon gång mellan åren 2012 och 2016.

Figur 1: Sambandet mellan försäljningsvärde, AIP, och andel av produkter som försvinner från den svenska marknaden



Källa: Egen analys med data från e-hälsomyndigheten¹.

¹ E-hälsomyndigheten tillhandahåller bara försäljning på AUP nivå. För öppenvårdsprodukter räknar vi om till AIP nivå genom formeln för apotekens handelsmarginal. För försäljningen i slutenvården antar vi att försäljning på AIP-nivå är den samma som försäljning på AUP-nivå.

Figuren visar alltså att det finns ett tydligt samband mellan försäljningsvärde och risken att produkten ska försvinna om värdet är under 1 miljon kronor (AIP), där risken ökar gradvis ju lägre intäkten är. Över 1 miljon kronor är sambandet betydligt svagare. Det tolkar vi som att över denna nivå är det inte försäljningsvärdet som är mest avgörande för om produkten ska försvinna eller inte.

Det kan finnas många orsaker till att en produkt försvinner från den svenska marknaden. I vissa fall är det ett resultat av att företaget slutar tillverka den över huvud taget och att den försvinner från alla länder. Detta tycks till exempel ha varit fallet med Cedax (ceftibuten). Det marknadsförande företagets inköpspris spelar naturligtvis också roll: givet samma försäljningsvärde för två produkter är lönsamheten bättre för den där företagets inköpspris är lägst. Vi har dock inte tillgång till företagens inköpspriser så att vi kan kontrollera för detta. Men analysen som presenterades tyder på att lågt försäljningsvärde fungerar som en bra indikator på dålig lönsamhet i och med att sambandet med risk att produkten ska försvinna är så tydligt.

Sortimentsbredd extra viktigt för antibiotika

Problemet med att viktiga läkemedel inte finns tillgängliga i Sverige på grund av dålig lönsamhet finns även för andra läkemedel än antibiotika. Antibiotika utmärker sig dock genom att det anses mycket värdefullt att ha tillgång till en stor sortimentsbredd, även för enskilda indikationer. Behandlingen behöver kunna anpassas efter ett varierande resistensmönster och man vill använda ett så smalt antibiotika som möjligt. Behovet av sortimentsbredd innebär också att ett antibiotika kan ha låg försäljning men ändå vara viktigt att ha i reserv till framtiden. När andra typer av läkemedel har låg försäljning finns det för det mesta ingen anledning tro att de behövs mer i framtiden.

Priser i Sverige på ej konkurrensutsatta antibiotika är relativt höga

Priset är en avgörande faktor för hur lönsam en produkt är. Vi har jämfört priserna på antibiotika i Sverige med priserna i ett antal andra europeiska länder, se figur 2. Vi beräknar tre prisindex:

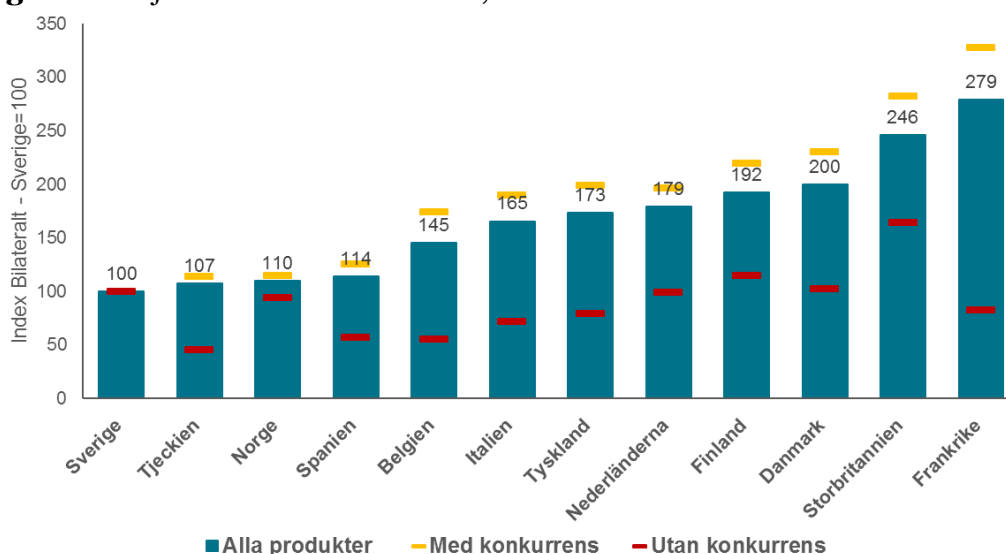
- Totalt – alla (öppen- och slutenvård) antibiotikaprodukter som finns i Sverige och landet vi jämför med.
- Bara antibiotikaprodukter som är konkurrensutsatta i Sverige. Där konkurrensutsatt innebär att de ingår i systemet med periodens vara.
- Bara antibiotikaprodukter som inte är konkurrensutsatta i Sverige. Det vill säga alla produkter som inte ingår i systemet med periodens vara.

En ”vara” i prisindexet är det som vi i denna rapport benämner som produkt: substans-beredningsform-styrka. För alla förpackningar på den svenska marknaden som innehåller samma substans, beredningsform och styrka beräknar vi genomsnittligt betalat pris per definierad dygnsdos (DDD). Detta är en ”vara” i prisindexet. Sedan beräknar vi motsvarande genomsnittspriser för varje ”vara” för de andra länderna. Prisindexet utgörs sedan av ett viktat genomsnitt över alla

”varor” för Sverige och jämförelselandet. Vi använder såld volym i Sverige som vikter. Det är ett så kallat bilateralt prisindex vi beräknar, där varukorgen för jämförelsen mellan Sverige och de olika länder varierar beroende på vilka produkter som finns i de olika länderna. För mer utförlig beskrivning av metoden se TLV:s rapport om internationella prisjämförelser (TLV, 2016).

Diagrammet visar att genomsnittspriserna i Sverige är lägst bland de jämförda länderna, om vi inte gör någon uppdelning mellan de produkter som är konkurrensutsatta respektive de som inte är konkurrensutsatta. Gör vi denna uppdelning ser vi att priserna på *ej konkurrensutsatta* produkter är högre i Sverige än i flertalet andra länder.

Figur 2: Prisjämförelse för antibiotika, år 2016.



Källa: Data från QuintilesIMS

1.2 Betala med fast avgift – en bakgrund

Det är inte ovanligt att kunden på vissa marknader betalar en fast avgift som är oberoende av hur mycket kunden använder varan eller tjänsten. Oftast kombineras den fasta avgiften med en rörlig betalning i proportion till användning. Några exempel är mobiltelefoni, elektricitet och vatten. Detta är exempel där företaget som tillhandahåller tjänsten har höga fasta kostnader men låga rörliga kostnader – kostnader för varje ytterligare samtal som rings eller varje ytterligare kWh som förbrukas.

Ofta är det företagen som väljer att ta betalt på detta sätt för att det är lönsamt för dem. Men det finns skäl att tro att det också är samhällsekonomiskt effektivt eftersom den fasta avgiften gör att den rörliga avgiften kan hållas lägre och närmare företagets rörliga kostnad. Utan den fasta avgiften skulle den rörliga avgiften behöva hållas högre, med mindre användning av tjänsten och mindre konsumentnytta som konsekvens. Enligt ekonomisk teori uppnår vi

samhällsekonomisk effektivitet när priset för ”varan” motsvarar de rörliga kostnaden för produktionen.

Att företag väljer att använda en fast avgift utöver den rörliga kan också vara ett sätt att utnyttja att de är mindre konkurrensutsatta när de tillhandahåller infrastrukturen – mobiltelefonnätet, elnätet, vattenledningen – än när de tillhandahåller själva ”varan”: telefonsamtalet, elektriciteten, vattnet. Höga fasta avgifter kan alltså vara ett tecken på dålig konkurrens.

Försäkringar kan i någon mån också beskrivas som en ersättningsmodell med en fast och en rörlig del, där den fasta delen utgörs av premien och den rörliga av självriskan. En viktig aspekt av försäkring är förstås att det inte står kunden fritt att ”köpa” så mycket man vill av varan, utan kunden är bara berättigad till ”köp” när något hänt: stöld, brand, sjukdom eller något annat beroende på vad försäkringen gäller.

Betalning via fast ersättning har föreslagits tidigare för läkemedel

Även läkemedelsproduktion kännetecknas av höga fasta och låga rörliga kostnader. Det är dyrt att forska fram ett nytt läkemedel men när det väl är gjort är det billigt att tillverka ytterligare en enhet. Det har därför föreslagits att läkemedel också borde betalas med en fast ersättning och en låg styckkostnad (Stennek, 2012). Då kan man uppnå att företagen får ersättning för sina utvecklingskostnader samtidigt som användningen inte begränsas av ett högt styckpris.

Just detta argument för att finansiera antibiotika med en fast ersättning och ett lågt styckpris är dock inte rimligt, eftersom vi inte vill öka användningen av antibiotika.

Fast ersättning för att ge incitament till utveckling av nya antibiotika

I den internationella debatten finns det många förespråkare för att nya antibiotika ska finansieras huvudsakligen med en fast ersättning. Begreppet som används är *de-linkage*: frikoppling av företagets intäkter från användningen. Men argumentet för detta är alltså ett annat än att styckpriset kan hållas lågt så att användningen blir stor.

Argumentet är istället att en ersättningsmodell med fast ersättning minskar osäkerheten i att investera i antibiotikautveckling: intäkten ska bli större och därmed minskar företagets risk att de inte får tillbaka pengarna de investerat i utveckling. En annan effekt hoppas man blir att det bidrar till en mer ansvarsfull användning, genom att företagen får svagare incitament att via marknadsföring öka efterfrågan. Detta eftersom intäkten av ytterligare försäljning blir liten när styckpriset är lågt.

O’Neill (2016) beskriver lönsamhetsproblemet vid utveckling av nya antibiotika på följande sätt:

”A fundamental problem for the developer of a new antibiotic is that the volume of sales of a new-to-market antibiotic will be low during periods of ‘usual drug resistance’ (UDR) – that is, the period of time when older and cheaper generic antibiotics still work against most infections. During such periods, patented new drugs must compete with generics, which keeps the price low.

...

This combination of price pressure and low volumes makes antibiotics unattractive as a commercial proposition for drug developers.”

Den typ av *de-linkage* O’Neill föreslår, och som det europeiska samarbetsprojektet DRIVE AB också föreslår, är så kallade *market entry rewards*. Tanken med detta är att ett företag som utvecklar ett nytt antibiotika med effekt mot högriskresistens, erhåller en större summa pengar redan när antibiotikan blir godkänd att säljas. Summan ska vara proportionell till hur stort det medicinska behovet av produkten är – *unmet need* – enligt O’Neill. DRIVE AB:s förslag är däremot att klumpsumman utformas baserat på den genomsnittliga kostnaden att utveckla en ny effektiv antibiotika plus vad som anses vara en rimlig vinst.

Fast ersättning för att lösa tillgänglighetsproblemet

Så gott som all litteratur om *de-linkage* handlar om hur detta förväntas ge bättre incitament till att utveckla nya antibiotika. Vårt uppdrag är dock ett annat: att hitta en ersättningsmodell som garanterar tillgång i Sverige till ett redan utvecklat antibiotika där lönsamheten förväntas vara låg.

Är någon form av fast ersättning ett bra sätt att garantera tillgänglighet?

I nästa avsnitt, 2, för vi en generell diskussion om vad som bör beaktas när man väljer ersättningsmodell. I avsnitt 3 diskuterar vi sedan hur en ersättningsmodell med fast ersättning kan utformas för att garantera tillgänglighet i Sverige för nya antibiotika. I avsnitt 4 diskuterar vi hur vi vill försäkra tillgänglighet på äldre förskrivningsantibiotika.

2 Ersättningsmodellen spelar roll av flera olika anledningar

Vilken ersättningsmodell som används kan spela roll av en rad olika anledningar. Ersättningsmodellen kan påverka:

1. Användningen: Hur stor användningen blir. Vilka patientgrupper som använder
2. Total utgift, givet en viss storlek på användningen
3. Incitament att utveckla nya läkemedel
4. Finansiella risken för köpare och säljare
5. Säker tillgänglighet
6. Konsekvensen av osäkerhet om klinisk effekt och kostnadseffektivitet

Vad som är viktigt att påverka med en ny ersättningsmodell kan variera mellan terapiområden, varför också den optimala ersättningsmodellen kan vara olika. Det finns också målkonflikter. Den kanske mest uppenbara i fallet med antibiotika är målkonflikten mellan säker tillgänglighet och en låg total utgift.

I detta kapitel där vi för en generell diskussion om ersättningsmodeller så är det oundvikligt att diskutera en del kring incitament för utveckling av nya läkemedel, trots att detta inte är fokus för detta regeringsuppdrag.

2.1 Vad ersättningsmodellen kan påverka

1. Användningen

Valet av ersättningsmodell påverkar användningen av ett läkemedel. För att börja resonemanget generellt, på rent medicinska grunder bör alla patienter som har nytta av ett läkemedel få tillgång till det. Men ersättningsmodeller med höga styckpriser innebär att det blir nödvändigt att väga kostnaden för att behandla en patient mot nyttan. Kan sjukvården uppnå större hälsovinster för pengarna om de används på annat håll i sjukvården? Kanske är kostnaden bara motiverad för vissa patientgrupper, de som har en svår form av sjukdomen, och de som har en lindrigare form av sjukdomen bör ha den etablerade och billigare behandlingen.

Det har föreslagits ersättningsmodeller för att minska behovet av ransonering. En variant är att företaget får en klumpsumma i betalning och att kliniken/landstinget sedan får använda så mycket av läkemedlet som de önskar (Persson et al, 2016). Då skapas incitament att alla patienter som har nytta av läkemedlet också får behandling.

En annan variant är att landstingen betalar per patient istället för per använd förpackning. Det har föreslagits för faktor VIII-preparat, där ett mycket högt pris

per enhet kan innebära att sjukvården använder lägre doser än vad som är medicinskt optimalt (Persson et al, 2016). Betalar landstingen istället per patient utan koppling till använd dos, finns ingen anledning att behandla med en lägre dos än vad som är medicinskt optimalt.

Dessa modeller är alltså tänkta att lösa ett problem med *underanvändning*. För antibiotika är dock *överanvändning* det huvudsakliga problemet som diskuteras. Ibland används antibiotika i situationer när det inte behövs vilket gör att resistens utvecklas fortare än nödvändigt. En orsak kan vara att antibiotika utan marknadsskydd (generika) ofta är billigt. I Sverige har vi emellertid kommit långt i arbetet med att minska antibiotikaanvändningen.

Vi har dock också, i våra diskussioner med olika parter, stött på argumentet att användningen av nya effektiva antibiotika kan bli för litet. Om företaget skulle sätta ett pris på den nivå de behöver för att den ska vara lönsam att hålla på den svenska marknaden, givet den förväntat låga efterfrågan de första åren efter lansering, då skulle användningen bli för liten - mindre än vad som är medicinskt optimal, menar man. Detta är ett argument som förs fram för att *de-linkage* bör införas: om tillräcklig intäkt ska nås måste en del av ersättningen betalas som en fast ersättning eftersom höga priser innebär att användningen – och därmed intäkten – blir ännu lägre.

2. Total utgift, givet en viss nivå på användningen

Den totala utgiften för ett läkemedel, givet en viss nivå på användningen, vill betalaren av naturliga skäl ha så låg som möjligt eftersom andra vårdinsatser annars kan trängas undan.²

För de antibiotika vi diskuterar här hävdas det dock inte att den totala utgiften är så hög att annan vård trängs undan. Istället finns det en förståelse för att företagets intäkt på den svenska marknaden – och därmed sjukvårdens utgifter – för de nya antibiotika med effekt mot högresistenta bakterier kan behöva öka för att garantera tillgänglighet i Sverige.

Problemet som en ny ersättningsmodell ska lösa för antibiotika med liten försäljning och dålig lönsamhet, är hur man betalar på ett sätt som ger en större intäkt till företaget samtidigt som användningen ligger på en medicinskt optimal nivå och varken blir för stor eller för liten.

² Samtidigt behöver företagen tillräckligt stora intäkter för att det ska finnas incitament att utveckla nya läkemedel. Det finns en ständigt pågående diskussion om en eventuell målkonflikt mellan betalares vilja att kunna köpa läkemedel så billigt som möjligt och incitamenten för företag att utveckla nya läkemedel. Ekonomer benämner det som en målkonflikt mellan statisk och dynamisk effektivitet: att väga välfärdsvinsten på kort sikt av låga priser mot välfärdsvinsten på lång sikt av att nya läkemedel utvecklas.

3. Incitamenten att utveckla nya läkemedel

Detta är alltså inte något som ingår i vårt nuvarande regeringsuppdrag. Men diskussionen om detta för antibiotika är så omfattande att vi ändå vill nämna några saker.

För ett land som vill bidra till den globala utvecklingen av nya läkemedel inställer sig ett antal frågor:

- Patent, dataexklusivitet och andra regleringar som skyddar mot konkurrens är skapade för att ge incitament till utveckling av nya produkter. Är detta tillräckligt eller behövs andra åtgärder?
- Ser det olika ut inom olika terapiområden? I så fall, inom vilka terapiområden är incitamenten för svaga?
- Givet att incitamenten är för svaga och Sverige vill bidra finansiellt: hur uppnår vi störst effekt på den globala läkemedelsutvecklingen med en viss summa pengar? Genom att finansiera grundforskning, genom att betala höga priser för de färdiga produkterna, eller på något annat sätt? Sveriges andel av de globala läkemedelsutgifterna är mindre än 1 procent och vår ersättningsmodellens direkta påverkan på de globala läkemedelsföretagens investeringsbeslut är därmed mycket begränsad. Eventuellt finns det dock en indirekt effekt om Sverige kan vara ett föredöme genom att visa hur en ersättningsmodell kan konstrueras för att förstärka incitamenten att utveckla nya antibiotika.

TLV använder kostnadseffektivitet som ett kriterium vid prissättning och subventionsbeslut. OECD menar i en rapport där man diskuterar incitament för att utveckla nya läkemedel, att Sveriges metod att använda kostnadseffektivitet och olika gränser för maximal betalningsvilja beroende på hur svårt ett medicinskt tillstånd är, är intressant (OECD, s. 196, 2008).

4. Finansiella risken för köpare och säljare: Hur företagens intäkter respektive betalarens utgifter påverkas om användningen blir mindre eller större än förväntat.

Säljarens risk

Företagens finansiella risk består huvudsakligen i att intäkterna för ett läkemedel inte täcker kostnaderna för att utveckla läkemedlet – och en viss andel av de projekt som misslyckas.

Företagens risk kan förenklat delas upp i två delar:

- risken att förlora pengar genom att ett projekt aldrig resulterar i något godkänt läkemedel, och
- risken att förlora pengar genom att intäkten blir mindre än förväntat för det godkända läkemedlet.

Att minska den första risken skulle handla om att staten gav ett direkt finansiellt stöd i de senare faserna av utvecklingen av ett läkemedel oavsett om projektet

resulterar i en godkänd produkt eller inte. Denna typ av riskminskning förekommer inte i någon stor omfattning någonstans i världen, vad vi känner till.

Att minska den andra risken, att företaget inte får tillräckliga intäkter för den godkända produkten, skulle innebära att länder garanteras en viss intäkt oavsett hur stor användningen blir. Denna typ av riskminskning förekommer inte heller i någon stor omfattning någonstans i världen, vad vi känner till. Men det är alltså vad som många föreslår ska införas för antibiotika, med *de-linkage/market entry rewards*.

Det globala innovationssystemet för läkemedel är utformat så att betalning sker för färdiga produkter och i proportion till hur mycket de används och hur stor nyttan är. Den finansiella risken tar läkemedelsföretaget. (Vi avser här de senare faserna i ett läkemedels utvecklingskedja. I de tidigare faserna, framförallt grundforskningen, är det mycket skattepengar som används.)

Finns det någon anledning till att samhället ska minska företagets finansiella risk vid läkemedelsutveckling? Den generella principen bör vara att den part som fattar investeringsbeslutet – företaget – också tar huvuddelen av risken. Om företaget kan övervältra risken på en annan part så ges incitament att ta för stora risker. Det är bara inom områden där investeringarna är för små man bör överväga åtgärder för att minska risken; terapiområden där man ser att företagets möjlighet till vinst för en produkt är betydligt lägre än den samhällsnytta som produkten skulle ge. Antibiotika anses av många vara ett sådant område.

Betalarens risk: Det offentliga finansiella risk består i att användningen blir större än förväntat. Finns det någon anledning att det offentliga ska "försäkra" sig mot höga ej förväntade utgifter genom att införa en ersättningsmodell med fast ersättning och lågt styckpris? Med en sådan ersättningsmodell blir ju utgiften ungefär den samma oavsett hur användningen blir.

Vi har svårt att se något stort värde för det offentliga av en sådan utgiftsförsäkring. I synnerhet för de läkemedel vi diskuterar i denna rapport där risken för riktigt stor utgift är mycket liten. Försäkring köper man för att slippa drabbas av utgifter som är stora i förhållande till de inkomster/den budget man har. Även om användningen av ett nytt antibiotika ökar kraftigt plötsligt så kommer utgiften att vara liten i förhållande till statens och landstingens totala budget.

Det viktiga vid en plötsligt ökande användning är istället att ha garanterad tillgång till läkemedlet.

5. Säker tillgänglighet

En ersättningsmodell med fast ersättning innebär att det är lättare att teckna ett avtal med företaget som säljer produkten; ett avtal där företaget förbinder sig att tillhandahålla produkten på den svenska marknaden. Den fasta ersättningen fungerar då delvis som en betalning för att företaget ska vilja skriva på ett sådant avtal.

Staten har upphandlat ett sådant avtal med två vaccinföretag för att säkerställa tillgången till vaccin i händelse av en pandemi. Här betalar staten en årlig avgift för att företagen ska ha beredskap och resurser för att vid en pandemi börja producera och leverera vaccin. Här har vi alltså ett exempel på en ersättningsmodell med fast ersättning som används i Sverige. Vid leverans tillkommer ersättning per dos.

Det är dock mycket som skiljer mellan vaccin vid pandemier och antibiotika mot högriskresistensbakterier. Det som utmärker vaccinet är, för det första, att behovet vid pandemier uppstår plötsligt och är svårt att förutsäga. För det andra, det kan vara global brist på vaccinet och därför svårt att få tillräckliga volymer till Sverige. För det tredje, vaccinet finns inte ens utvecklat när pandemin utbryter eftersom det måste vara specifikt riktat mot viruset som orsakar pandemin. Inget av detta gäller antibiotika: det uppstår inte lika snabbt ett behov av en mycket stor kvantitet och därmed kan företaget tillverka tillräckligt så att behovet i alla länder kan tillfredsställas. Det är också en mycket stor skillnad i volymen som behövs: vid pandemier ska hela befolkningen kunna vaccineras. På grund av dessa skillnader kan ersättningsmodellerna som är lämpliga för antibiotika och pandemivaccin skilja sig åt.

En annan variant av ersättningsmodell med fast ersättning som tillämpas i Sverige kan sägas vara de avtal om antibiotika för beredskapsbehov som finns mellan staten (via Folkhälsomyndigheten) och företagen. Staten ersätter ett antal företag för att de ska hålla en reserverad volym antibiotika som vid behov kan köpas av staten. Företagen får en årlig ersättning som ska täcka företagens kostnader för lagerhållning, kapitalbindning, administration, med mera. Vid köp tillkommer ersättning per förpackning. De antibiotika vi diskuterar i denna rapport ingår inte i dessa avtal. Vårt uppdrag är att utforma en ersättningsmodell för vardagsförsörjningen av antibiotika med liten försäljning och som därför riskerar att inte vara lönsamma för företagen. Avtalen om antibiotika för beredskapslager syftar däremot till att garantera tillräckliga volymer av standardantibiotika i händelse av ett större utbrott av bakteriell sjukdom eller bakteriella komplikationer vid influensaepidemi.

För antivirala läkemedel har staten istället löst problemet med att säkerställa tillgång vid en pandemi genom att upphandla stora volymer som hålls i beredskapslager. Då behoven av antivirala läkemedel vid en pandemi är avsevärt mycket större än den normala årliga förbrukningen, går det inte att omsättningslagra dessa utan de långtidslagras istället.

6. Konsekvens av osäkerhet av kostnadseffektiviteten:

Det pågår diskussioner om nya ersättningsmodeller även för andra typer av läkemedel än antibiotika. Mycket av diskussionen handlar om hur man bör betala för läkemedel när behandlingseffekten är osäker. Ersättningsmodeller kan utformas som minskar risken att betalaren inte får valuta för pengarna om effekten visar sig vara sämre än förväntat. Det finns olika namn på dessa ersättningsmodeller: *risk sharing agreements* och *pay-for-performance* är två begrepp som används. Ett syfte är att öka sjukvårdens användning av nya läkemedel där effekt och

kostnadseffektivitet är osäker. Förskrivares vilja att använda nya läkemedel tror man ökar om sjukvården bara behöver betala för de patienter där behandlingen ger effekt. Förhoppningen är att en sådan ersättningsmodell också kan skapa bättre kunskap om effekt, användning och kostnader.

Trots att det oftast är mycket osäkert hur effektiva nya antibiotika är, har inte dessa ersättningsmodeller föreslagits här.³ En förklaring kan vara att huvudproblemet är ett annat för antibiotika: användningen anses inte vara för låg medicinskt sett. Det finns därmed ingen anledning att införa incitament till större användning.

En konsekvens om de prissättande myndigheterna skulle kräva lägre pris vid större osäkerhet även för antibiotika är att företagets intäkt kan bli ännu mindre, vilket ytterligare skulle förstärka det problem som anses finnas med incitament att utveckla nya effektiva antibiotika (Schaffer et al, 2017). Vissa menar också att antibiotika redan som det är missgynnas av de traditionella metoderna inom HTA (Health Technology Assessment) som myndigheterna använder för att värdera läkemedel. Metoderna missar en stor del av värdet som nya effektiva antibiotika ger menar de (Schaffer et al, 2017).

2.2 Slutsatser – viktiga resp. mindre viktiga egenskaper hos en ersättningsmodell för nya antibiotika

1. Användningen

Förskrivningen av antibiotika är idag förhållandevis ansvarsfull i Sverige vilket leder till en liten användning av nya antibiotika. Det visar också att i Sverige är risken liten att läkemedelsföretagen med marknadsföring kan driva upp användningen för nya antibiotika med höga styckpriser: incitamenten finns alltså redan idag men problemet med överförskrivning finns ändå inte. Problemet med tillgänglighet anses tvärtom bero på motsatsen, att användningen är liten och därmed även företagets intäkt.

En ny ersättningsmodell ska inte uppmuntra till större användning, men vi bedömer alltså inte att det är ett problem med en ersättningsmodell i Sverige där företagens intäkter ökar med såld volym.

Däremot bedömer vi att ett mycket lågt pris mot förskrivare kan uppmuntra till för stor användning.

2. Total utgift/intäkt, givet en viss användning

Den låga användningen i Sverige av nya effektiva antibiotika (åtminstone under de första åren) leder till en låg intäkt för företagen.

Vi anser att betalningsmodellen ska:

³ Det finns flera bidragande orsaker till att effekten av nya antibiotika ofta är mycket osäker, något som vi diskuterade i vår delrapport i detta regeringsuppdrag (Folkhälsomyndigheten och TLV, 2016).

- Ge tillräcklig intäkt till företaget för att det ska vara kommersiellt intressant att tillhandahålla läkemedlet på den svenska marknaden.
- Se till så att landstingen inte betalar ett betydligt högre pris i genomsnitt än betalare i andra europeiska länder gör.

3. Incitamenten att utveckla nya läkemedel

Vårt uppdrag är inte att utforma en ersättningsmodell som ger incitament för utveckling av nya antibiotika. Men en ersättningsmodell som ger företagen lönsamhet trots lite användning bidrar dock indirekt till förbättrade incitament om fler länder gör på liknande sätt.

TLV tillämpar värdebaserad prissättning, det vill säga använder kostnadseffektivitet i ett samhällsperspektiv som ett av beslutskriterierna, och en av effekterna är att ge rimliga incitament till utveckling av nya läkemedel (OECD, 2008). Styckpriserna bör inte vara högre än att produkten är kostnadseffektiv.

4. Finansiella risken för köpare och säljare

Det är inte för att företagen är riskaversiva –dvs inte vill hantera osäkerheten i att en produkt kan bli olönsam – som gör att de kan tveka att tillhandahålla ett antibiotika på den svenska marknaden. Kostnaden för att hålla på den svenska marknaden är mycket liten jämfört med dessa företags totala kostnader. Det är snarare att företagen med stor sannolikhet vet att produkten inte blir lönsam som gör att de kan tveka om tillhandahållande.

Ersättningsmodellen behöver inte vara utformad så att det offentliga får en ”försäkring” mot höga utgifter för nya antibiotika. Det är inte en plötsligt uppkommen stor utgift som är landstingens problem med antibiotika.

5. Möjlighet att garantera tillgänglighet

En ersättningsmodell för antibiotika ska garantera tillgängligheten till ett rimligt pris för det offentliga. Staten och/eller landstingen gemensamt bör betala för denna garanti eftersom det är ett nationellt intresse att garantera tillgänglighet i Sverige.

6. Konsekvens av osäkerhet om kostnadseffektiviteten

Modellen bör i möjligaste mån uppmuntra till att kunskapen om klinisk effekt, användning och kostnader kontinuerligt förbättras.

I detta kapitel har vi diskuterat vilka de önskvärda egenskaperna för en ersättningsmodell är. I nästa kapitel diskuterar vi fyra olika sätt att garantera en tillräcklig intäkt för företagen.

3. Att säkerställa tillgänglighet till nya antibiotika med marknadsskydd

I detta kapitel diskuterar vi lösningar till nya antibiotika som uppfyller följande kriterier:

- Har marknadsskydd, det vill säga läkemedlet ska inte vara utsatt för konkurrens av generika
- Ska finnas med på Folkhälsomyndighetens lista på antibiotika av särskilt medicinskt värde med höga poäng (se mer detaljer i delrapport 1)
- Har en liten förväntad användning, på grund av det goda resistensläget i Sverige och att det rekommenderas att sparas inför framtiden.

De nya antibiotika som lanseras nu är samtliga rekvisitionsläkemedel och betalas idag helt och hållet av landstingen.

3.1 Fyra olika sätt att säkerställa tillgänglighet

Vi diskuterar här fyra alternativa sätt att öka företagets intäkter för nya antibiotika med låg användning:

- A. Högt styckpris (dvs styckpris mycket över ”europapriset”)
- B. Hög fast ersättning + lågt styckpris
- C. Låg fast ersättning + ”europastyckpris”
- D. Garanterad minsta ersättning: Om företagets intäkt från landstingens användning är lägre än den garanterade nivån betalas mellanskillnaden från nationell nivå.

Vi gör alltså en skillnad mellan begreppen fast ersättning och garanterad ersättning. Med fast ersättning menar vi att från nationell nivå (staten och/eller landstingen gemensamt) betalas alltid denna summa ut. Med garanterad ersättning menar vi att man från nationell nivå skjuter till mellanskillnaden mellan det företagen fått i intäkt av landstingen och nivån som bestämts för den garanterade ersättningen.

A. Högt styckpris (dvs styckpris mycket över ”europapriset”)

Ett sätt att öka företagets intäkt är att fortsätta med den traditionella ersättningsmodellen, det vill säga betala per använd förpackning, men att betala ett högre styckpris – betydligt över det som betalas i andra europeiska länder. (Vi använder här ”europapris” för att beskriva ett pris som ligger i nivå med jämförbara europeiska länder.)

Vi ser dock problem med att höja styckpriset så att förväntad vinst blir tillräcklig när antalet användare är mycket litet, kanske inte fler än 10 - 50 per år. Ett problem är att ett betydligt högre styckpris i Sverige än i andra europeiska länder skulle öppna upp för parallellimport. Det problemet kan dock lösas genom att landstingen

betalar ”europapriset” och att den extra betalningen sedan sker genom att man från nationell nivå gemensamt i slutet av året betalar en viss summa per förpackning som använts.

Ett annat problem med denna lösning, höja styckpriset, är dock att betalningen sker i proportion till *faktisk* användning samtidigt som det är just det faktum att den faktiska användningen är låg som är grundproblemet. Om användningen blir obefintlig då blir också intäkten obefintlig även med ett mycket högt styckpris. Ytterligare ett skäl är att det nog ses som oattraktivt för företagen att utan säker intäkt ingå en överenskommelse där de lovar att alltid kunna leverera. En sådan överenskommelse anser vi bör vara en beståndsdel oavsett vilken ersättningsmodell som väljs.

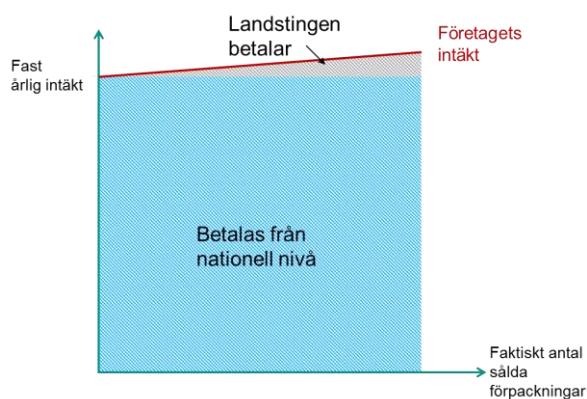
Modellerna B – D innehåller alla en fast/garanterad ersättning som löser tillgänglighetsproblemet på ett annat sätt.

B. Hög fast ersättning + lågt styckpris

I denna modell betalas alltid en fast ersättning från nationell nivå till företaget. Företagets totala intäkt består av den direkta intäkten från landstingen plus den fasta ersättningen, se figur 3. När styckpriset är lågt kommer dock den större delen av intäkterna att komma från den fasta delen.

Detta är den typ av modell som Läkemedelsindustriföreningen tidigare föreslagit. Vi bedömer dock att det är problematiskt med ett lågt styckpris, som vi beskrev i kapitel 2. Dels för att ett lågt styckpris kan uppmuntra till onödigt stor användning, och dels för att det är svårt att ha ett pris i Sverige som är betydligt lägre än i andra länder.

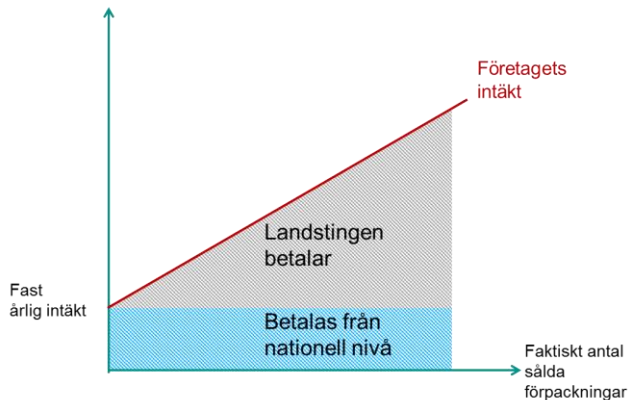
Figur 3: Schematisk illustration av ersättningsmodellen med *hög fast ersättning + lågt styckpris*



C. Låg fast ersättning + ”europastyckpris”

Även i denna modell betalas alltid en fast ersättning från nationell nivå. Företagets totala intäkt består alltså av den direkta intäkten från landstingen plus den fasta ersättningen, se figur 4.

Figur 4: Schematisk illustration av ersättningsmodellen med *låg fast ersättning + ”europastyckpris”*

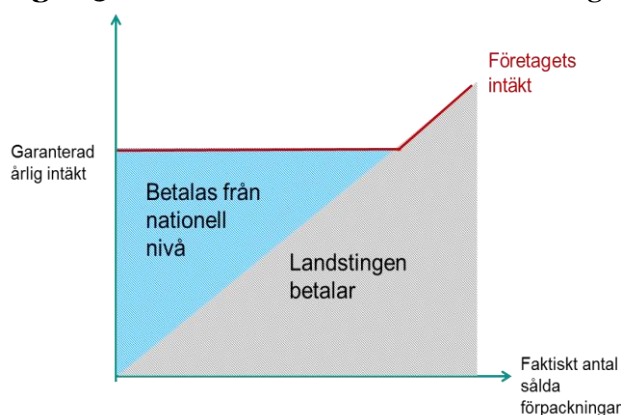


En egenskap i denna modell är att landstingen och staten kan betala varsin del av ersättningen. Landstingen betalar ”europapriset” i proportion till användning och från nationell nivå betalas man för att garantera tillgänglighet.

Vi ser dock vissa nackdelar även med denna modell. Modellen riskerar att bli onödigt dyr om användningen blir större än förväntat och företagets normala intäkt från landstingens användning är tillräckligt stor för att läkemedlet blir lönsamt att hålla på marknaden. Då betalas den fasta ersättningen i onödan – en fast ersättning som kanske också satts högre än nödvändigt för att det offentliga ska vara säker på tillgänglighet.

D. Garanterad ersättning

Ett annat alternativ är att man från nationell nivå (staten och/eller landsting gemensamt) garanterar en viss årlig intäkt. Om den faktiska intäkten visar sig bli lägre än den garanterade intäkten ett visst år, betalas mellanskillnaden ut vid årets slut. Om däremot intäkten från den faktiska försäljningen överstiger den garanterade intäkten, betalas inget ytterligare ut, se figur 5.

Figur 5: Schematisk illustration av ersättningsmodellen med garanterad ersättning

Denna modell ger företaget en intäktsförsäkring. Samtidigt skapar modellen mindre risk för betalare än en fast ersättning gör, genom att ytterligare ersättning bara betalas ut om användningen är liten. Modellen kombinerar med andra ord egenskaperna att garantera tillgänglighet samtidigt som det inte blir dyrare än nödvändigt för det offentliga – förutsatt att den garanterade ersättningen sätts på ”rätt” nivå.

Även denna modell har egenskapen att landstingen och staten kan betala varsin del av ersättningen. Landstingen betalar ”europapriset” i proportion till användning och staten betalar för att garantera tillgänglighet.

Vår slutsats är att modell D är mest intressant att pröva i en pilotstudie.

Ett annat alternativ är att staten köper in ett eget lager

Ett alternativ till att införa en ny ersättningsmodell är att staten köper in ett eget säkerhetslager. Lagret kan köpas in från läkemedelsföretag i Sverige eller – om produkten inte marknadsförs i Sverige – av läkemedelsföretaget i det land där det marknadsförs.

Denna lösning har fördelen att staten och företagen slipper komma överens om avtalsvillkoren. Lösningen innebär dock att staten blir en aktör som ska sälja antibiotika till landstingen (eventuellt i konkurrens med andra aktörer), vilket innebär ett större avsteg från nuvarande ansvarsfördelning och system för läkemedelsförsörjning i Sverige än de andra ersättningsmodellerna. Vår utgångspunkt i detta arbete har varit att ersättningsmodellen i så liten grad som möjligt ska påverka den övriga läkemedelsmarknaden och att de ska bygga på befintliga distributionskanaler.

Vår slutsats är att modell D med garanterad ersättning är tillräckligt intressant att pröva i ett pilotprojekt, med syftet att vi ska nå kunskap om modellen är juridiskt och praktiskt genomförbar. Resten av detta kapitel ägnar vi därför åt att diskutera hur storleken på den garanterade ersättningen i modell D kan sättas.

3.2 Olika alternativ för att bestämma storleken på den garanterade ersättningen

Garanterad ersättning motsvarande *företagets kostnader plus rimlig vinst*

Ett första alternativ är att sätta den garanterade ersättningen i nivå med företagets kostnader för att hålla läkemedlet på den svenska marknaden: avgift till Läkemedelsverket, försäkring, personalkostnader för biverkningsrapportering, m.m. Dessutom, en förutsättning för att en garanterad ersättning ska betalas ut är att det offentliga skriver ett avtal med företaget där företaget garanterar tillgänglighet. Företaget bör därför också ha kompensation för att de ingår ett sådant avtal där de förbinder sig att kunna leverera ett visst antal förpackningar inom en viss tidsperiod. Detta är alltså en kostnad som tillkommer utöver de kostnaderna företag brukar ha för att hålla en produkt på svenska marknaden. Utöver dessa huvudsakligen fasta kostnader har företaget också rörliga kostnader.

Om den garanterade ersättningen bestäms på detta sätt kan det också vara rimligt att inkludera en viss vinst utöver företagets kostnader.

En svårighet med att basera den garanterade ersättningen på företagets kostnader är dock att det är svårt att avgöra hur stora dessa kostnader är. Vi har visserligen gjort en analys av hur sambandet mellan försäljningsvärde och risk för att produkten försvinner ser ut, som ger en vägledning till hur stora de fasta kostnaderna är, se kapitel 1. Men analysen gäller huvudsakligen äldre läkemedel. Kostnaderna för att hålla ett nytt läkemedel på marknaden är förmodligen större än för äldre läkemedel, bland annat på grund av att större krav ställs på företaget att ta emot rapportering om biverkningar. Analysen säger inte heller något om hur stor extra kostnad företaget har av att via avtal förbinda sig att tillhandahålla.

Garanterad ersättning motsvarande *det offentliga kostnad för att köpa in ett visst säkerhetslager*

Ett annat alternativ är att utgå ifrån vad det skulle kosta för det offentliga att ha ett eget säkerhetslager för att kunna täcka hela behovet vid en plötsligt uppkommen ökad efterfrågan eller oförutsägbara leveransproblem. Kostnaden för det offentliga skulle då dels bestå av inköpet av förpackningar till marknadspris och dels en kostnad för administration och lagerhållning. Marknadspriset tänker vi oss ligger i linje med listpriset i andra europeiska länder. Det offentliga skulle också ha en fast kostnad för att hålla ett lager: logistik, administration, m.m.

Tanken med detta förslag är alltså inte att det offentliga faktiskt ska hålla lagret, utan bara att storleken på den garanterade ersättningen beräknas utifrån vad det skulle kosta det offentliga att hålla lagret. Som nämndes ovan bedömer vi det som olämpligt att staten håller ett lager och sedan säljer till landstingen, eftersom staten då blir försäljare av läkemedel.

Säkerhetslagret kan vara olika stort för olika produkter, och bör stå i relation till hur stort ett plötsligt uppkommet behov kan vara. Ju mer svårbedömt behovet är desto

större bör lagret vara. Storleken på lagret bör alltså överstiga storleken på den förväntade användningen.

Den garanterade ersättningen beräknas då som:

$$\text{Marknadspris} \cdot \text{Volym säkerhetslager} + \text{Det offentliga fasta kostnad}$$

Med denna modell blir den garanterande ersättningen större när:

- Marknadspriset är högt, vilket innebär att företagen garanteras en högre ersättning ju högre värdet är – förutsatt att priset satts i proportion till värdet.
- Det maximala behovet vid plötsligt uppkommen efterfrågan kan bli stort.

Vår bedömning är att detta sätt att fastställa nivån på den garanterade ersättningen är bättre än det föregående. Huvudanledningen är att det är mycket svårt att få tillförlitlig information om företagets kostnader – något som inte behövs med detta andra förslag.

3.3 Hur det kan göras

Det finns många detaljer i genomförandet av vårt förslag som vi inte diskuterar här men som man behöver ta ställning till innan modellen kan testas. En förenklad beskrivning kan dock göras:

- Folkhälsomyndigheten väljer ut, i dialog med en referensgrupp bestående av kliniska experter, de antibiotika som ska ingå i modellen.
- Folkhälsomyndigheten uppskattar behovet av säkerhetslager baserat på hur stort behov som kan uppstå vid en plötslig och kraftigt ökande efterfrågan och för att klara oförutsägbara leveransproblem.
- Företaget tillfrågas om de är villiga att ingå avtal, där de i utbyte mot en garanterad ersättning lovar att i grossistled hålla ett visst säkerhetslager av produkten som kan levereras till berörd klinik med kort varsel, exempelvis 24 timmar.
- Om företaget är villiga att teckna ett sådant avtal fastställs också det styckpris som ska användas i beräkningen av den garanterade ersättningen, det vi benämner marknadspris eller "europapris". Priset som bör användas är det som landstingen köper in läkemedlet för, alternativt det priset som TLV har fastställt.
- Om Folkhälsomyndigheten bedömer att säkerhetslagret behöver vara till exempel 260 förpackningar, och priset per förpackning är 10 000 kronor, då

är den garanterade ersättningen 2,6 miljoner kronor per år. ⁴ Till detta kan man eventuellt lägga till en summa som motsvarar kostnaden det offentliga skulle ha för administration och lagerhållning.

- En gång per år görs en avstämning där det beräknas hur mycket som ska betalas ut från nationell nivå, vilket är mellanskillnaden mellan den garanterade ersättningen och företagets intäkt från den löpande försäljningen till landstingen.

De nya antibiotika med aktivitet mot högriskresistensstyper som finns nu är slutenvårdsprodukter. Det innebär att läkemedelsförmånslagen, som reglerar hur öppenvårdsläkemedel prissätts och finansieras, inte berörs i eventuella pilotprojekt. Men om ersättningsmodellen i framtiden ska tillämpas för öppenvårdsläkemedel måste en juridisk utredning göras kring vilka ändringar som måste göras i läkemedelsförmånslagen. Det saknas idag lagstöd för att genomföra den tänkta piloten på förmånsläkemedel.

⁴ Ett exempel på hur man kan beräkna volymen på säkerhetslagret:

Behov av säkerhetslager per akutsjukhus: Två veckors behandling. Om 3 doseringar behövs motsvarar detta 42 doser, vilket motsvarar ca 4 förpackningar á 10 doser per sjukhus. 65 akutsjukhus ger $4 \times 65 = 260$ fp. Antag 10 000 kr per förpackning; $260 \times 10\,000$ kr = 2,6 miljoner kr.

4. Att säkerställa tillgänglighet till äldre antibiotika som förskrivs på recept

Även för vissa förskrivningsantibiotika utan marknadsskydd diskuteras problemet att försäljningsvärdet är så lågt att produkterna inte är lönsamma för företagen, och att det därmed finns en risk att företagen slutar att tillhandahålla dem. Men det är en del som skiljer mellan äldre och nya antibiotika. En sak är behandlingskostnaden för en kur. En ny antibiotika kan ha en behandlingskostnad på över 30 000 kronor, medan äldre oftast har en mycket lägre behandlingskostnad. Vi diskuterar denna och andra skillnader nedan.

Med produkt menar vi här en viss substans, beredningsform och styrka, i enlighet med delrapport 1. Vi väljer denna nivå eftersom det ofta inte räcker med att en viss substans finns tillgänglig, utan den måste finnas i en viss beredningsform och styrka för att olika patientgruppers behov ska kunna tillgodoses.

I delrapport 1 beskrivs hur Folkhälsomyndigheten gör bedömning och prioritering av vilka antibiotika som är av särskilt medicinskt värde och med risk för otillräcklig tillgänglighet. I delrapporten finns en tabell där alla antibiotikaprodukter, med ett försäljningsvärde under 4 miljoner kronor per år, AIP, och liten eller ingen generikakonkurrens, har poängsatts avseende särskilt medicinskt värde.

4.1 Hur ser vi till att viktiga äldre förskrivningsantibiotika med låg försäljning finns tillgängliga?

Vi tror inte att en lösning med garanterad ersättning, likt den som föreslås för nya antibiotika med marknadsskydd, är lämplig för dessa antibiotikaprodukter. Huvudanledningen till detta är att det är svårt att teckna avtal med ett företag om att de ska garantera tillgänglighet när andra företag kan börja sälja samma produkt. Situationen kan alltså uppstå att det offentliga tecknar ett avtal med företag X om att de ska sälja produkten på den svenska marknaden och hålla ett lager – för vilket de också får en garanterad ersättning – samtidigt som företag Y i praktiken är de som säljer produkten eftersom de sätter ett lägre pris genom periodens vara systemet. I slutändan har det offentliga då betalat för samma produkt två gånger.

Samtidigt som vi ser problem med att tillämpa en ersättningsmodell med garanterad ersättning för äldre förskrivningsantibiotika ser vi att det finns ett enklare sätt att göra olönsamma produkter lönsamma: att acceptera högre pris per såld förpackning. Denna lösning bedömde vi som olämplig för nya antibiotika med marknadsskydd. Skillnaden här är att antalet användare för det mesta inte är så litet som det kan vara för de nya. Ökningen i styckpris för äldre behöver därför inte vara lika stor – i kronor räknat – för att företaget ska komma upp i tillräcklig lönsamhet.

I tabell 1 visar vi antalet användare och behandlingskosten för de äldre antibiotika som Folkhälsomyndigheten bedömt som mest angeläget att ha kvar på den svenska marknaden.

Tabell 1: Antal användare, uppskattad behandlingstid, m.m. år 2016 för de antibiotikaprodukter som prioriterats enligt Folkhälsomyndighetens lista och som har ett försäljningsvärde under 3 miljoner kr, AIP, se delrapport 1.

Substans	Beredningsform	Styrka	AIP per dos, kr	Antal användare	Ungefärlig behandlingstid per användare, kr
Nitrofurantoin	Tablett	5 mg	0,79	< 1 000	356
Fenoxymetylpenicillin	Tablett	250 mg	1,97	10 000 – 20 000	83
Rifampicin	Kapsel	150 mg	4,78	< 1 000	3 441
Amoxicillin /Clav	oral susp.	50 mg + 12.5 mg	1,00	20 000 – 30 000	42
Sulfametoxazol/trimetoprim	Oral lösning/susp.	40 mg + 8 mg	0,15	10 000 – 20 000	21
Metronidazol	oral susp.	40 mg/ml	0,51	1 000 – 10 000	44
Metronidazol	Tablett	200 mg	1,17	1 000 – 10 000	49
Amoxicillin	oral susp.	50 mg/ml	0,44	1 0000 – 20 000	34
Fenoxymetylpenicillin	Tablett	500 mg	2,69	20 000 – 30 000	113
Cefadroxil	oral susp.	100 mg/ml	1,42	30 000 – 40 000	60
Erytromycin	oral susp.	100 mg/ml	0,64	10 000 – 20 000	36
Linezolid	oral susp.	15 mg/ml	17,76	< 1 000	14 922
Klindamycin	oral lösning	15 mg/ml	0,76	1 000 – 10 000	107

Källa: Data från e-hälsomyndigheten och egna beräkningar. Kommentarer: Antal användare och behandlingstid per patient är uppskattat utifrån antaganden om hur produkten används, dosering per dag och behandlingstid. Siffrorna är därför ungefärliga. Se bilaga 1 för antaganden.

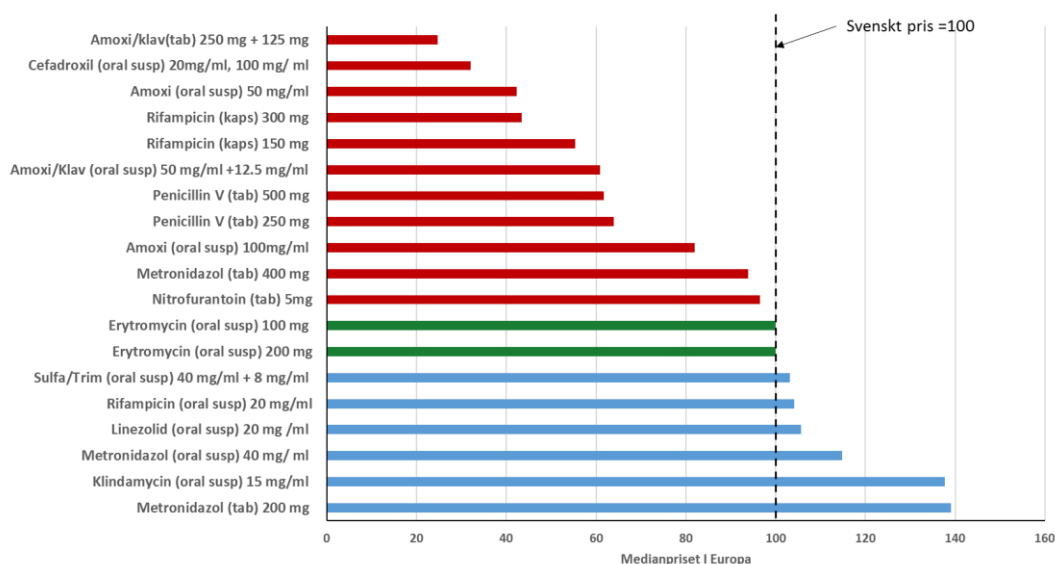
Vi ser att antalet användare är betydligt fler och behandlingstiden per patient är betydligt lägre för dessa produkter än för till exempel Zerbaxa, som är ett nytt

antibiotika med marknadsskydd. (Undantaget är Linezolid.) Det var cirka 35 användare av Zerbaxa år 2016 och behandlingskostnaden uppskattas till cirka 30 000 kr per behandlingsomgång.

Priserna på viktiga äldre antibiotika är inte låga i Sverige

Figur 6 visar prisjämförelsen för medicinskt viktiga äldre antibiotika med lågt försäljningsvärde i Sverige (under 1 miljon kronor 2016). Diagrammet visar att Sverige inte har särskilt låga priser på dessa produkter jämfört med de andra länderna.

Figur 6: Prisjämförelse mellan Sverige och medianpriset i Europa för medicinskt viktiga äldre antibiotika med liten försäljning i Sverige



Kommentarer: Alla förskrivningsantibiotika med 8 poäng eller fler i Folkhälsomyndighetens lista i delrapport 1 är inkluderade.

Trots att priserna i Sverige inte är låga jämfört med andra länder, anser vi alltså att prishöjningar kan vara motiverade om produkten är olönsam och bedömts vara av särskilt medicinskt värde enligt modellen som framtagits av Folkhälsomyndigheten.

4.2 När ska TLV acceptera högre priser?

TLV har idag två huvudsakliga kriterier för att bevilja prishöjningar:

1. Läkemedlet ska vara ett angeläget behandlingsalternativ och det ska finnas patienter som riskerar att stå utan bra behandling om läkemedlet försvinner från den svenska marknaden.
2. Det finns stor risk att läkemedlet försvinner från den svenska marknaden, om prishöjningen inte beviljas.

Det är bara när båda dessa förutsättningar är uppfyllda som en prishöjning kan beviljas (TLV, 2006).

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

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

Ett lågt försäljningsvärde är inte ett självständigt beslutskriterium. Men den empiriska analys som vi presenterade i kapitel 1 visar att det finns ett samband mellan risken för att en produkt ska försvinna från marknaden och ett lågt försäljningsvärde. Orsaken är naturligtvis att företagen inte tjänar mycket pengar på att sälja produkter med liten försäljning. Ett lågt försäljningsvärde kan alltså generellt sett vara en viktig indikator på att produkten riskerar att försvinna från marknaden.

Dessa särskilda aspekter som kan behöva beaktas rörande antibiotika av särskilt medicinskt värde bör TLV ta med i bedömningen av ansökningar om prishöjningar.

Försäljningsvärde är inget perfekt mått på lönsamhet eftersom det inte tar hänsyn till att företagens kostnader för tillhandahållande varierar mellan olika produkter. Vi förstår därför att även för produkter med ett högre försäljningsvärde kan lönsamheten vara dålig och ett högre pris motiverat. Men om ett företag anser sig behöva höja priset på produkter med ett större försäljningsvärde då bör TLV normalt kunna ställa krav på ett mer omfattande underlag än för en produkt med liten försäljning. Det är också viktigt att säga att ett lågt försäljningsvärde aldrig enskilt kan vara ett skäl för prishöjning.

Referenser

Folkhälsomyndigheten och TLV, 2017, Analys av förutsättningar för att testa en ny ersättningsmodell för antibiotika.

OECD, 2008, Health Policy Studies Pharmaceutical Pricing Policies in a Global Market

Schaffer S K, West P, Towse A, Henshall C, Mestre-Ferrandiz J, Masterton R, Fischer A; "Assessing the Value of New Antibiotics: Additional Elements of Value for Health Technology Decisions", May 2017, rapport av Office of Health Economics

Persson U, Steen Carlsson K., Jönsson B.; Alternative Payments Models in Haemophilia Treatment; IHE Report 2016:1; IHE - Lund.

Schaffer Karlsberg S., West P., Towse A., Henshall C., Mestre-Ferrandiz J., Masterton R. and Fischer A.; 2017; *Assessing the Value of New Antibiotics: A New Framework for Health Technology Assessment Decisions*; Office of Health Economics

Stennek J., 2012, Smartare priser på läkemedel ger god vård för alla, Dagens Nyheter 2012-04-02.

TLV, 2006, Läkemedelsförmånsnämndens allmänna råd om grunder för prishöjningar på läkemedel.

TLV, 2016, Internationell prisjämförelse av läkemedel 2016 – en analys av svenska läkemedelspriser i förhållande till 19 andra europeiska länder.

Bilaga I.

I tabellen nedan redovisas de antagande som ligger till grund för beräkningen av behandlingskostnad per patient i tabell 3.

Produkt	Patientgrupp	Behandlingslängd	Dygnsdosering
Nitrofurantoin tablett 5 mg	Barn	5 dygn	60 mg
Fenoxymetylpenicillin tablett 250 mg		7 dygn	1500 mg
Rifampicin kapsel 150 mg och 300 mg	Vuxna	180 dygn	600 mg
Amoxi/Klav oral susp 50 mg/12,5 mg	Vuxna/barn >40 kg	7 dygn	1500 mg
Sulfametoxazol/Trimethoprim 40 mg/8 mg	Vuxna och barn	7 dygn	920 mg+184 mg
Metronidazol 40 mg/ml	Barn 8 veckor-12 år	7 dygn	500 mg
Metronidazol 200 mg och 400 mg	Vuxna	7 dygn	1200 mg
Amoxicillin oral susp 50 mg/ml	Barn <40 kg	7 dygn	1100 mg
Cefadroxil oral susp 100 mg/ml	Barn <40 kg	7 dygn	600 mg
Erytromycin oral susp 100mg/ml	Barn 4 - 35 kg	7 dygn	800 mg
Linezolid oral susp 20 mg/ml	Vuxna	14 dygn	1200 mg
Klindamycin	Barn	7 dygn	300 mg