



Folkhälsomyndigheten

TLV

TANDVÅRDS- OCH

LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Analys av förutsättningar för att testa en ny ersättningsmodell för antibiotika

Rapportering av regeringsuppdraget Precisering av uppdraget angående
tillgänglighet till antibiotika 2016-12-01



Analys av förutsättningar för att testa en ny ersättningsmodell för antibiotika

Rapportering av regeringsuppdraget Precisering av uppdraget
angående tillgänglighet till antibiotika

Bindningar och jäv

För Folkhälsomyndighetens egna experter och sakkunniga som medverkat i rapporter bedöms eventuella intressekonflikter och jäv inom ramen för anställningsförhållandet.

När det gäller externa experter och sakkunniga som deltar i Folkhälsomyndighetens arbete med rapporter kräver myndigheten att de lämnar skriftliga jävsdeklarationer för potentiella intressekonflikter eller jäv. Sådana omständigheter kan föreligga om en expert t.ex. fått eller får ekonomisk ersättning från en aktör med intressen i utgången av den fråga som myndigheten behandlar eller om det finns ett tidigare eller pågående ställningstagande eller engagemang i den aktuella frågan på ett sådant sätt att det uppkommer misstanke om att opartiskheten inte kan upprätthållas.

Folkhälsomyndigheten tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle försvåra en objektiv värdering av det framtagna materialet och därmed inverka på myndighetens möjligheter att agera sakligt och opartiskt. Bedömningen kan mynna ut i att experten kan anlitas för uppdraget alternativt att myndigheten föreslår vissa åtgärder beträffande expertens engagemang eller att experten inte bedöms kunna delta i det aktuella arbetet.

De externa experter som medverkat i framtagandet av denna rapport har inför arbetet i enlighet med Folkhälsomyndighetens krav lämnat en deklARATION av eventuella intressekonflikter och jäv. Folkhälsomyndigheten har därefter bedömt att det inte föreligger några omständigheter som skulle kunna äventyra myndighetens trovärdighet. Jävsdeklarationerna och eventuella kompletterande dokument utgör allmänna handlingar som normalt är offentliga. Handlingarna finns tillgängliga på Folkhälsomyndigheten.

Denna titel kan laddas ner från: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/.

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

© Folkhälsomyndigheten, 2016.

Artkelnummer: 16125

ISBN 978-91-7603-752-2 (pdf)

Förord

Sverige kännetecknas idag av ett relativt gott resistensläge, men med ökande interaktioner med omvärlden och en alltmer avancerad sjukvård förändras och försämras resistensläget. Dessutom finns nationella, regionala och lokala behandlingsrekommendationer som förespråkar restriktiv användning av bredspektrumantibiotika, och tillsammans indikerar detta att det i en nära framtid kommer att finnas behov av nya modeller för att säkra tillgänglighet till antibiotika av särskilt medicinskt värde.

Regeringen gav därför Folkhälsomyndigheten (FOHM) och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) i uppdrag att genomföra en förstudie av förutsättningarna för att i praktiken testa en ny ekonomisk ersättningsmodell som presenterats av Läkemedelsindustriföreningen (LIF). Syftet med modellen är att säkerställa tillgänglighet till vissa antibiotika av särskilt medicinskt värde. Uppdraget var en precisering av delar av uppdraget angående tillgänglighet till antibiotika (dnr S2015/05372/FS).

Regeringsuppdraget genomfördes i samverkan mellan Folkhälsomyndigheten och Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) och i samråd med Läkemedelsverket (LV) och Sveriges Kommuner och Landsting (SKL). LIF hördes under arbetets gång.

Solna och Stockholm 2016-12-01

Johan Carlson
Generaldirektör
Folkhälsomyndigheten

Sofia Wallström
Generaldirektör
Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket

Innehåll

Förkortningar.....	9
Ordlista.....	10
Sammanfattning.....	13
Summary.....	15
Bakgrund.....	17
Uppdraget.....	22
Mål.....	22
Avgränsningar.....	22
Beskrivning av Läkemedelsindustriföreningens förslag.....	23
Principerna för ersättningsmodellen.....	23
Kostnadsnyttomodell.....	25
Ansvarsfördelningen enligt LIF:s modell.....	25
Antibiotikapengen.....	26
Analys och bedömning av LIF:s ersättningsmodell.....	27
Principerna för ersättningsmodell.....	27
Kostnadsnyttomodell.....	30
Ansvarsfördelningen.....	32
Antibiotikapengen.....	33
Analys av förutsättningar för att i praktiken kunna testa LIF:s föreslagna modell.....	34
Vilka antibiotika ska ingå?.....	34
Juridiska och finansiella aspekter avseende läkemedelsförsörjning inom slutenvården.....	35
Praktiska aspekter för att testa LIF:s modell.....	36
Utvärderingsaspekter.....	38
Tidsaspekter för en pilotstudie.....	39
Skisser över alternativa modeller för att säkerställa tillgänglighet.....	40
Direktupphandling och lagerhållning av antibiotika.....	40
Alternativa ersättningsmodeller.....	40
Nordiskt eller europeiskt samarbete om upphandling och lagerhållning.....	42
Diskussion och rekommendation: Bör LIF:s modell testas i praktiken?.....	44

Referenser.....	46
Bilagor.....	49
Bilaga 1. Beskrivning av LIF:s kostnadsnyttomodell för att bestämma värdet av antibiotika	49
Bilaga 2. Tillämpning av LIF:s modell	53

Förkortningar

AIP	Apotekens inköpspris
AUP	Apotekens utförsäljningspris
EMA	Europeiska läkemedelsmyndigheten
ESBL	Enterobacteriaceae med antibiotikaresistensmekanismen ESBL (Extended-Spectrum Betalactamases)
ESBL-CARBA	ESBL som även bryter ner karbapenemer
EU	Europeiska unionen
FoU	Forskning och utveckling
FOHM	Folkhälsomyndigheten
JPA	Joint Procurement Agreement
LIF	Läkemedelsindustriföreningen
LV	Läkemedelsverket
MAH	Marknadstillståndsinnehavare
MDR	Multi drug resistance, det vill säga resistens mot ett flertal antibiotika, så att etablerade antibiotikaalternativ inte längre kan användas för behandling eller profylax
MRSA	Meticillinresistenta <i>Staphylococcus aureus</i>
RAF	Referensgruppen för antibiotikafrågor
SCB	Statistiska centralbyrån
SKL	Sveriges Kommuner och Landsting
SKI	SKL Kommentar Inköpscentral
TLV	Tandvårds och läkemedelsförmånsverket

Ordlista

Antibiotika av särskilt medicinskt värde	(”Essentiella antibiotika”) Antibiotika som i detta sammanhang bedöms ha ett särskilt medicinskt värde, dels för enskilda patienter, dels ur ett samhällsperspektiv, vilket kan berättiga specifika åtgärder för att säkerställa tillgänglighet i Sverige.
Betalaktamantibiotika	En grupp antibiotika som är besläktade med penicillin.
Betalaktamas	Enzym som bryter ner betalaktamantibiotika.
DRG-grupper (diagnosrelaterade grupper)	Ett system där man grupperar enskilda patienters vårdhändelser i större grupper utifrån medicinsk synvinkel och efter hur resurskrävande de är.
Essentiella antibiotika	I detta sammanhang avses antibiotika av särskilt medicinskt värde.
Gramnegativa bakterier	En bakterietyp med svårgenomtränglig cellvägg.
Grampositiva bakterier	En bakterietyp med enklare uppbyggd cellvägg.
Kostnadsnyttomodell/-analys	(Eng. cost-utility analysis). En analys som väger samman kostnad med effekt, vilket mäts i livskvalitet, oftast i form av kostnad per vunnet QALY. Denna typ av analys möjliggör jämförelser mellan olika åtgärder.
Marknadsföringstillstånd	Företag med regulatoriskt godkännande av ett läkemedel erhåller marknadsföringstillstånd i berörda länder, ofta i samtliga EU-länder vid ett så kallat centralt godkännande. Marknadstillståndsinnehavare ska informera Läkemedelsverket om deras godkända läkemedel finns tillgängliga på den svenska marknaden eller inte, och om varför deras godkända läkemedel eventuellt inte är tillgängliga.

Non-inferiority studier	Studie som visat att en behandling inte är sämre än jämförelsebehandlingen med mer än ett förutbestämt värde.
Nya antibiotika	Med nya antibiotika menas antibiotikaläkemedel som är godkända i minst ett EU-land och som fortfarande har exklusivitetsskyddet för den dokumentation som tagits fram inför ett godkännande. När originalläkemedlets exklusivitetsskydd har upphört, vanligtvis efter 10 år, finns möjlighet för generikaföretag att ansöka om godkännande för generisk produkt genom att visa likvärdighet med originalpreparatet.
Sista linjens behandling	Inga andra behandlingsalternativ finns tillgängliga.
Stramarbete	I samtliga landsting och regioner finns en lokal Stramagrupp, med mandat och ekonomiska medel för att arbeta för en rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens. Grupperna övervakar, analyserar och återkopplar antibiotikaförskrivningsdata på lokalnivå till såväl förskrivare som övrig vårdpersonal. Grupperna arbetar aktivt med att implementera behandlingsrekommendationer och vårdprogram för infektioner och anses spela en mycket stor roll i arbetet mot antibiotikaresistens och en rationell antibiotikaanvändning.
Parenteral formulering	Läkemedel som tillförs kroppen utan att passera mag-tarmkanalen. Parenteral tillförsel sker ofta som intravenösa infusioner eller injektioner.
Peroral formulering	Läkemedel som tillförs kroppen via munnen och passerar mag-tarmkanalen.

QALY

(Quality Adjusted Life Years)

Livskvalitetsjusterat levnadsår, ett mått som kombinerar två dimensioner av hälsa: livslängd och livskvalitet.

Sammanfattning

Antibiotikaresistens är ett stort och ökande problem globalt och nationellt, även om Sverige fortfarande har ett gott resistensläge jämfört med många andra länder. Fall med mycket svårbehandlade multiresistenta bakterier förekommer dock även här och tillgången till vissa specifika antibiotika är då avgörande för utgången. En förutsättning för att behålla det goda resistensläget är att använda antibiotika ansvarsfullt. Låg efterfrågan och få fall med multiresistenta bakterier i Sverige är bidragande till att företagen (marknadstillståndsinnehavare) önskar förbättrade ekonomiska incitament för att tillhandahålla vissa antibiotika på den svenska marknaden. Den rådande affärsmodellen innebär betalning per såld dos, men läkemedelsindustrin och många andra aktörer anser att den inte är optimal för antibiotika, det vill säga inte ge tillräckliga incitament till forskning och återhållsam användning.

Läkemedelsindustriföreningen (LIF) har tagit fram ett förslag på en annan ersättningsmodell för nya antibiotika med syfte att säkerställa tillgängligheten till antibiotika. Folkhälsomyndigheten (FOHM) och Tandvårds och läkemedelsförmånsverket (TLV) har fått i uppdrag att undersöka förutsättningarna för att testa den föreslagna ersättningsmodellen i praktiken. Uppdraget fokuserar på tillgänglighet och inte på incitament för forskning i syfte att ta fram nya antibiotika.

LIF:s modell går ut på att företaget som säljer ett essentiellt antibiotika ska få den absoluta huvuddelen av sin intäkt i form av en fast årlig värdebaserad ersättning, där värdet beror på hälsovinsten av behandlingen. Företagets intäkt per såld förpackning ska vara mycket låg. Den fasta årliga ersättningen betalas av staten medan landstingen betalar det låga styckpriset per använd förpackning. LIF föreslår också att det inrättas en så kallad ”antibiotikapeng” på äldre generiska antibiotika som ett sätt för staten att finansiera den fasta årliga ersättningen.

Folkhälsomyndigheten och TLV anser att LIF:s förslag till ersättningsmodell med nuvarande utformning inte bör testas i ett pilotprojekt då juridiska och finansiella förutsättningar är svaga eller saknas helt. Vi rekommenderar att regeringen avvaktar vidare åtgärder till efter den 1 december 2017, då FOHM och TLV har återtapporerat regeringsuppdraget om tillgänglighet, så att olika ersättningsmodeller för att säkerställa tillgänglighet kan vägas mot varandra.

En fast årlig ersättning kan vara värd att testa, men eftersom uppdraget gäller att utvärdera om modellen säkerställer tillgänglighet, bör den troligen vara baserad på direkta och indirekta kostnader för att hålla det på den svenska marknaden istället för att vara värdebaserad. Med tillgänglighetsproblemet avser vi här antibiotika som inte finns, eller riskerar att inte finnas, tillgängliga på den svenska marknaden. Det finns flera problem med en värdebaserad fast ersättning:

- Om företagets intäkt blir större om antibiotikan ingår i den föreslagna ersättningsmodellen, kan det påverka övriga läkemedelsmarknaden på ett oförutsägbart sätt.

- Modellen bygger till stor del på värdet av en ny antibiotika under tio år. Det är dock mycket svårt att uppskatta detta värde så långt fram i tiden.
- Det finns en risk för överanvändning om förskrivare och landsting möter ett mycket lågt styckpris.

Landstingen har ansvaret för att tillgängliggöra hälso- och sjukvård till invånarna men för vissa läkemedel, till exempel pandemivacciner, tar staten idag ett visst finansieringsansvar. Det skulle kunna vara motiverat att staten delar det finansiella ansvaret med landstingen för vissa essentiella antibiotika i syfte att garantera tillgängligheten i Sverige, men villkoren för fördelningen bör utredas vidare.

För att antibiotikapengen ska kunna införas krävs en lagändring, och detta är därför knappast aktuellt att testas i en pilot. Man bör också beakta att det främst är användarna av antibiotikan, det vill säga patienterna som köper antibiotikan som kommer att få betala den extra kostnaden för detta tillägg.

Summary

Analysis of preconditions for a pilot study of a model presented by the LIF

Antibiotic resistance is a growing problem, globally as well as nationally. Therefore, national treatment guidelines encourage the restrictive use of antibiotics, including so-called essential antibiotics. Low use and few cases of multi-drug-resistant bacteria weaken the economic incentives for keeping such substances registered for use on the Swedish market, and thus maintaining current and future access to antibiotics of particular medical value has been identified as a challenge. The pharmaceutical industry considers the current business model for drugs, with payment per package sold, to not be an optimal business model for antibiotics.

The Swedish Association of the Pharmaceutical Industry (LIF) has presented a new economic business model with the purpose of safeguarding access to new antibiotics in Sweden. The Public Health Agency of Sweden (FOHM) and The Dental and Pharmaceutical Benefits Agency (TLV) have been given a commission to evaluate the model presented by the LIF, and they are also to evaluate the preconditions for a pilot study of the model proposed by the LIF. The primary focus of the commission will be on accessibility and not on incentives for research in order to develop new antibiotics.

According to the LIF's new model, the pharmaceutical company that sells the essential antibiotic should get the greatest share of the earnings from an annual value-based compensation. The value-based compensation depends on how much the health benefit of treatment would be if no other options were available. LIF proposes that the annual compensation shall be funded by the State. The company's earnings per sold package shall be very low, and the County Council shall pay the low unit price per purchased package. The LIF also proposes that a so-called "Antibiotic tax" shall be added onto the price for all older generic antibiotics that are sold by prescription. This "Antibiotic tax" will partly finance the annual value-based compensation.

The FOHM and TLV do not think that the model should be piloted as it is suggested, since financial and legal preconditions are vague or non-existing. According to these authorities' assessment of the different parts of the LIF model, the annual compensation can be a good way to safeguard access and is worth trying in a pilot, but the compensation should be based on expected costs instead of being "value-based". The following problems have been identified for a value-based compensation:

- If the company's revenue will be greater if the antibiotic is included in the proposed compensation model, this may have an unpredictable impact on the pharmaceutical market.

- At the time a new antibiotic is launched, there is great uncertainty in calculating such compensation based on the estimated value of the new drug ten years in the future.
- There is a risk of over use and misuse if the prescribers and County Councils should pay a very low unit price.

In Sweden, the County Councils are responsible for making health care available to the residents. However, for some drugs, such as pandemic vaccines, the State has taken some financial responsibility. The PHA and TLV think that it can be justified that the State takes on such financial responsibility even for some essential antibiotics in order to ensure accessibility in Sweden. However, the conditions for the allocation of such costs need to be further investigated.

Introducing the “Antibiotic tax” would require an amendment to existing legislation. However, before such an amendment is introduced, it should be taken into account that it is primarily the patient that is in need of the antibiotics that will pay for the added costs.

N.B. The title of the publication is translated from Swedish, however no full version of the publication has been produced in English.

Bakgrund

Antibiotikaresistens är ett växande globalt hälsohot men Sverige har hittills ett relativt gott resistensläge, delvis tack vare en ansvarsfull antibiotikaanvändning. Samtidigt ökar antalet infektionsfall med mycket svårbehandlade multiresistenta bakterier, där tillgång till en specifik antibiotika är avgörande för utgången. För flera multiresistenta bakterier finns det i dag mycket få behandlingsalternativ och utvecklingen av nya antibiotika med unika verkningsmekanismer sker väldigt långsamt. Befintliga ekonomiska incitament och logistiska förutsättningar tyder på att det i framtiden kan behövas nya modeller för att säkerställa tillgängligheten till antibiotika av särskilt medicinskt värde (1,2).

I ett regeringsuppdrag (S2015/05372/FS (delvis)) har Folkhälsomyndigheten (FOHM) fått i uppgift att i samverkan med Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), föreslå en eller flera modeller för att tillgängliggöra nya antibiotika, och äldre antibiotika, med otillräcklig nationell tillgänglighet i Sverige. Förslagen ska innebära att risken för resistensutveckling minimeras samtidigt som patienter med infektioner orsakade av multiresistenta bakterier kan få bästa möjliga vård. Uppdraget omfattar även att medverka till det utvecklingsarbete som bedrivs inom industrin med liknande syfte som uppdraget, på ett sätt som myndigheterna bedömer relevant. Uppdraget ska redovisas senast 1 december 2017.

Läkemedelsindustriföreningen (LIF) har lagt fram ett förslag på en ny ekonomisk ersättningsmodell med incitament för att utveckla nya antibiotika så att tillverkarna vet att investeringarna kan täckas även om användningen (och därmed försäljningen) blir mycket begränsad. Syftet med förslaget är att säkerställa långsiktig tillgänglighet till nya effektiva antibiotika. LIF presenterade för Socialdepartementet ett förslag på hur den nya ekonomiska ersättningsmodellen skulle kunna pilottestas. Som ett tillägg till uppdraget om tillgänglighet till antibiotika fick myndigheterna sedan ett preciserande uppdrag; att genomföra en förstudie av förutsättningarna för att i praktiken testa LIF:s föreslagna ersättningsmodell.

Uppdraget om tillgänglighet till antibiotika finns även som en aktivitet i 2016 års nationella Läkemedelsstrategi, NLS. Den nationella läkemedelsstrategin syftar till en jämlik tillgång till läkemedel för hela befolkningen med utgångspunkt i den enskilda människans behov. Ytterst är målet att använda läkemedlen på ett så kostnadseffektivt sätt som möjligt för att kunna nå största möjliga hälsa för de resurser som avsätts för hälso- och sjukvård (3). Ökade utgifter inom ett läkemedelsområde kan riskera nedprioriteringar på andra viktiga områden och det är därför viktigt att olika aktörer samverkar och har ett strategiskt synsätt, även vid utformning av nya ersättningsmodeller.

De problem med dagens ersättningsmodell som diskuteras internationellt

Den nuvarande ersättningsmodellen, med betalning per såld dos, är inte ett optimalt sätt att betala för antibiotika enligt LIF och andra aktörer (4,5,6).

Ersättningsmodellen anses kunna leda till följande problem:

- **Överanvändningsproblemet:** Betalt per såld dos innebär att läkemedelsföretagen får större intäkter ju högre försäljningen är. Därmed har läkemedelsföretagen incitament att öka försäljningen av sina produkter genom marknadsföring, vilket går stick i stäv med ambitionen att använda antibiotika restriktivt.
- **Tillgänglighetsproblemet i Sverige:** Om användningen av en antibiotika är mycket restriktiv får företagen en dålig lönsamhet på produkten, vilket kan innebära att företagen väljer att inte tillhandahålla essentiella antibiotika med liten förväntad försäljning i Sverige.
- **FoU-problemet:** Incitament för att ta fram nya produkter minskar om företagen som lanserar nya antibiotika inte får tillräckligt bra avkastning på investeringen, på grund av att användningen av nya essentiella antibiotika reserveras till sista handsalternativ.

Överanvändning inget stort problem i Sverige i dag. Sverige har en relativt sett låg antibiotikaförbrukning och använder mycket mindre bredspektrumantibiotika än vad man gör i de flesta andra länder, både i Europa och i resten av världen. Detta är en följd av ett långvarigt och konsekvent arbete med att öka kunskapsnivån hos befolkningen och förskrivarna. Viktiga framgångsfaktorer är ett strukturerat och kontinuerligt nationellt och lokalt Stramaarbete samt god följsamhet till nationella rekommendationer för antibiotikabehandling främst vid vanliga infektioner. På landstingsnivå finns också lokala läkemedelskommittéer som enligt lag ska verka för en tillförlitlig och rationell läkemedelsanvändning inom landsting och regioner. På nationell nivå finns både en myndighetsgemensam handlingsplan och en nationell strategi för arbetet mot antibiotikaresistens. Marknadsföring av humanläkemedel är väl reglerad i läkemedelslagen och Läkemedelverkets föreskrifter om marknadsföring av humanläkemedel vilket begränsar företagens möjligheter att påverka försäljningen till förskrivare. Dessa strukturer, såväl lokala som nationella, är en god förutsättning för att vi även i framtiden ska kunna behålla dagens gynnsamma situation. Överanvändningsproblemet ses därmed som litet i Sverige i dag.

Problem med tillgänglighet till vissa nya antibiotika. I Sverige anses tillgänglighetsproblemet vara störst när det gäller antibiotika mot multiresistenta bakterier; för flera sådana bakterier (resistenstyper) finns det i dag mycket få behandlingsalternativ. Infektioner orsakade av multiresistenta gramnegativa tarmbakterier utgör en stor utmaning men även multiresistenta grampositiva bakterier är ett betydande problem inom sjukvården. Data visar en ökning av tarmbakterier som är resistenta även mot sista linjens behandling, karbapenemer (ESBL-CARBA), både globalt och i Sverige. Mot dessa återstår endast en äldre antibiotika, kolistin. Kolistin tillhandahålls dock endast av ett företag, vilket gör att

tillgången kan ses som osäker. Dessutom är kolistin inte optimalt effektmässigt och är förknippat med risk för allvarliga biverkningar, så det vore önskvärt med fler alternativ. I takt med att kolistin används mer kan man också räkna med en ökad resistens. I november 2015 rapporterades en upptäckt av en ny typ av kolistinresistens som är överförbar mellan bakterier (7), vilket innebär en större risk för spridning av resistensen. I Sverige finns rapporter om totalt sex isolat av tarmbakterier som bär på denna resistens.

Det är framförallt mot ovan beskrivna resistenstyper som behandlingsalternativen är få och där tillgänglighetsproblemet både i Sverige och globalt kan ses som störst i dagsläget. Under 2015 och 2016 har två nya cefalosporinbetalaktamasinhibitor kombinationer (ceftolozan/tazobaktam och ceftazidim/avibaktam) godkänts via den europeiska centrala proceduren (8,9). De har god effekt mot ovan nämnda multiresistenta tarmbakterier och mot vissa andra multiresistenta bakterier. Dessa preparat har lite olika profil och bedöms båda vara värdefulla tillskott vid specifik resistensproblematik. För närvarande är det endast ceftalozan/tazobaktam (Zerbaxa) som marknadsförs i Europa.

Under de senaste 10 åren har tio nya produkter lanserats i Europa (Tabell 1). Av dessa finns endast fyra tillgängliga på den svenska marknaden. Av de sex som inte marknadsförs för närvarande är orsaken troligen låg förväntad efterfrågan i Sverige. Zavicefta kompletterar befintliga preparat vad gäller aktivitet mot multiresistenta tarmbakterier, se ovan, medan de övriga fem anses ha relativt lite att tillföra jämfört med i Sverige etablerade antibiotika.

Tabell 1. Antibiotikaläkemedel godkända i minst ett EU-land sedan 2005 (10,11,12).

Preparat	År för lansering	Antibiotikagrupp	Marknadsförda i Sverige
Doribax	2005	Karbapenem	Nej
Tygacil	2005	Tetracyklin	Ja
Zevtera	2008	Cefalosporin	Nej
Vibativ	2009	Glykopeptid	Nej
Zinforo	2010	Cefalosporin	Ja
Xydalba	2014	Lipoglykopeptider	Nej
Orbactive	2014	Lipoglykopeptider	Nej
Sivextro	2015	Oxazolidinon	Ja
Zerbaxa	2015	Cefalosporin	Ja
Zavicefta	2015	Cefalosporin	Nej

Sammanfattningsvis anser FOHM och TLV att tillgänglighetsproblemet i nuläget inte är särskilt stort i Sverige då det oftast finns önskade behandlingsalternativ tillgängliga. Tillgänglighetsproblemet bedöms dock kunna öka i en nära framtid, dels på grund av en ökande prevalens av multiresistenta bakterier och dels på grund av att värdefulla antibiotika i flera fall riskerar att inte marknadsföras på den svenska marknaden. Myndigheterna ser vikten av att vidta åtgärder för att

tillförsäkra tillgänglighet till både nya och äldre antibiotika av särskilt medicinskt värde.

Svårt att bedöma det globala FoU-problemet. Vi kan i nuläget inte avgöra hur mycket av FoU-problemet beror på att företagen har alltför svaga ekonomiska incitament för att utveckla nya antibiotika för de bakterier och resistenstyper där behovet är som störst. Om Sverige ska satsa pengar på att stimulera utvecklingen av nya essentiella antibiotika är det viktigt att noga överväga hur pengarna gör mest nytta och att beakta samarbete med andra länder och befintliga initiativ. Exempel på internationella samarbeten och pågående initiativ inom området är: GAIN (Generating Antibiotic Incentives Now) och PATH (the Promise for Antibiotics and Therapeutics for Health). Dessutom finns Innovative Medicines Initiative (IMI) är ett samarbete mellan EU och läkemedelsindustrin, där bland annat projekten ND4BB (New Drugs for Bad Bugs), COMBACTE, ENABLE och DRIVE-AB pågår.

Enligt LIF ska deras föreslagna modell skapa incitament för att utveckla nya antibiotika genom att visa hur investeringarna kan täckas även om användningen (och därmed försäljningen) blir mycket begränsad. I direktiven till myndigheternas uppdrag står det att ”Uppdraget fokuserar **inte** på incitament för forskning i syfte att ta fram nya antibiotika utan uppdraget fokuserar på tillgänglighet”. Därför kommer vi i denna rapport inte fokusera på hur LIF:s förslag skulle kunna påverka incitamenten till FoU. Men frågan tas ändå upp och belyses här kortfattat eftersom diskussionen om forskningsincitament är så framträdande när det gäller ersättningsmodeller för antibiotika i nationella och internationella sammanhang.

En vanlig uppfattning av många, både akademiska experter och företrädare för läkemedelsindustri, är att de ekonomiska incitamenten för antibiotikautveckling blir allt svagare trots ett ökande behov av nya antibiotika (13,14,15,16,17). Enligt Renwich (18) minskade riskkapitalet som satsas på antibiotikautveckling med 28 procent mellan de två femårsperioderna 2004–2008 och 2009–2013, trots att inga nya antibiotikaklasser har lanserats mot multiresistenta gramnegativa bakterier där behovet är som störst. (Renwich har dock inga uppgifter om i vilken utsträckning läkemedelsföretagens egenfinansierade investeringar har minskat.) Renwich påpekar också att antalet patentansökningar för antibiotika minskade med 35 procent mellan 2007 och 2012. Slutsatsen i rapporten är att utvecklingen av nya antibiotika inte matchar det snabbt ökande kliniska behovet – särskilt inte mot de mest svårbehandlade resistenstyperna. Vidare skriver författaren att det visserligen finns många initiativ för att öka utvecklingstakten, men att det råder en obalans mellan initiativ som riktas mot finansiering av grundforskning och initiativ för att ge bättre avkastning på antibiotika som lanseras på marknaden.

En rapport från amerikanska The Center for Disease Dynamics, Economics and Policy (19) ger en delvis annan bild. Tre argument brukar anföras som stöd för att incitamenten för FoU måste öka, enligt rapporten. För det första, företagens pipeline är tom. För det andra, antibiotika är mindre lönsamt att utveckla än läkemedel inom andra terapiområden. För det tredje, nya antibiotika reserveras till att användas i sista hand vid resistens. I rapporten ifrågasätts samtliga tre argument.

Vad gäller företagens pipeline, menar man att den är någorlunda välfyllda och att en kontinuerlig ström av nya antibiotika har lanserats de senaste tre decennierna. Så sent som 2014 registrerades sju nya antibiotika i världen, där flera får anses som viktiga tillskott mot svåra infektioner. Dock beskriver även denna rapport bristen på nya antibiotika med effekt mot gramnegativa bakterier. Vad gäller lönsamheten i att utveckla nya antibiotika, menar man att inom vissa andra terapiområden är avkastningen på investeringar högre men att utveckla antibiotika är också lönsamt. Vad gäller användningen, menar man i rapporten att när det utvecklas nya bättre antibiotika så får de tidig och stor användning.

De två rapporterna lyfter båda det stora behovet av nya antibiotika mot främst gramnegativa bakterier. En stor del av problemet ligger dock på grundforskningen – att inga genombrott görs där.

Landstingen ansvarar för att patienterna får tillgång till läkemedel.

Landstingen är enligt lag ansvariga för att säkerställa vård och behandling för patienten och är ansvariga för läkemedelsförsörjningen i slutenvården.

Läkemedelsföretag utvecklar läkemedel och kan efter regulatoriskt godkännande tillhandahålla och marknadsföra läkemedlet på den svenska marknaden. Marknadstillståndsinnehavare (MAH) ska informera Läkemedelsverket om deras godkända läkemedel finns tillgängliga på den svenska marknaden eller inte, samt varför deras godkända läkemedel eventuellt inte är tillgängliga (4 kap. 18 § i Läkemedelslagen, 2015:315). MAH har dock ingen skyldighet att tillhandahålla läkemedlet. Ett forskande företag har exklusiv rätt till den dokumentation som tagits fram inför ett godkännande i 10–11,5 år. När den tiden har löpt ut har andra företag möjlighet att producera och marknadsföra generiska kopior av läkemedlet, om det inte finns patent som förhindrar detta.

Uppdraget

Folkhälsomyndigheten (FOHM) har fått i uppdrag att i samverkan med Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomföra en förstudie av förutsättningarna för att praktiskt testa LIF:s förslag på ersättningsmodell i syfte att säkerställa tillgänglighet till vissa essentiella antibiotika. Detta uppdrag är en precisering av delar av uppdraget angående tillgänglighet till antibiotika (dnr S2015/05372/FS).

I uppdraget ingår att analysera förutsättningar, såsom juridiska och finansiella aspekter, liksom ansvarsfördelningen mellan statliga myndigheter samt mellan stat och landsting.

Uppdraget ska genomföras i samverkan med TLV och i samråd med Läkemedelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting. Folkhälsomyndigheten och TLV ska i arbetet även höra LIF.

Mål

FOHM och TLV ska ge en gemensam rekommendation till Regeringskansliet (Socialdepartementet) av huruvida, och i så fall på vilket sätt, den nya ekonomiska ersättningsmodellen som LIF tog fram kan testas i praktiken. Om myndigheterna bedömer att det behövs ytterligare åtgärder för ett sådant test ska rapporten även innehålla förslag på sådana åtgärder. Vid behov ska eventuella alternativ redovisas.

Avgränsningar

Här nedan presenteras de avgränsningar som gjorts i förstudien.

Nya antibiotika avsedda för användning i slutenvården: Detta uppdrag gäller förutsättningarna för den ersättningsmodell för nya antibiotika som LIF föreslagit. De antibiotika som är aktuella för en sådan modell är preparat avsedda för att användas inom slutenvård.

Nationell tillgänglighet: Uppdraget avser att fokusera på nationell tillgänglighet till berörda antibiotika.

Ej stimulans till forskning: Stimulans till FoU för forskande läkemedelsföretag ingår inte i det aktuella regeringsuppdraget.

Utreda förutsättningar: Uppdraget gäller förutsättningarna för en eventuell pilotstudie av den ersättningsmodell som LIF föreslagit. Uppdraget är inte att genomföra eller sätta igång en sådan pilotstudie.

Beskrivning av Läkemedelsindustriföreningens förslag

LIF:s förslag till ersättningsmodell för nya essentiella antibiotika (antibiotika av särskilt medicinskt värde) beskrivs likna upplägget för hantering av pandemivaccin, med skillnaden att ersättningen ska vara värdebaserad. Förslaget består av fyra delar:

1. **Principerna för ersättningsmodellen.**
 - Företaget ska få den absolut största delen av sin intäkt i form av en fast årlig ersättning oberoende av försäljningsvolym.
 - Storleken på den fasta årliga ersättningen ska motsvara värdet av den nya essentiella antibiotikan.
 - Den rörliga intäkten, det vill säga intäkten per såld förpackning, ska vara mycket låg.
2. **En specifik kostnadsnyttomodell för att fastställa värdet.** LIF har tagit fram en kostnadsnyttomodell som underlag för att beräkna värdet för samhället av att ha ett nytt antibiotika av särskilt medicinskt värde tillgängligt på marknaden.
3. **Ansvarsfördelningen:** Staten betalar den fasta årliga ersättningen och landstingen betalar en låg styckkostnad per förpackning. Staten och landstingen tecknar ett gemensamt avtal med företagen.
4. **”Antibiotikapeng”:** Det läggs en så kallad ”antibiotikapeng” på äldre generiska antibiotika, vilket syftar till att finansiera den fasta årliga ersättningen till företaget.

I de kommande avsnitten beskriver vi dessa delar.

Principerna för ersättningsmodellen

Under de tio första åren efter att en ny essentiell antibiotika satts på marknaden föreslår LIF att staten ska betala en lika stor fast ersättning oavsett försäljningsvolymen. LIF nämner beloppet 40 miljoner kronor per år för ett antibiotikaläkemedel inom ett allvarligt resistensområde (ESBL) med risk för hög smittspridning. Landstingen betalar ett lågt pris för varje förpackning som används (se schematisk bild av principen i figur 1).

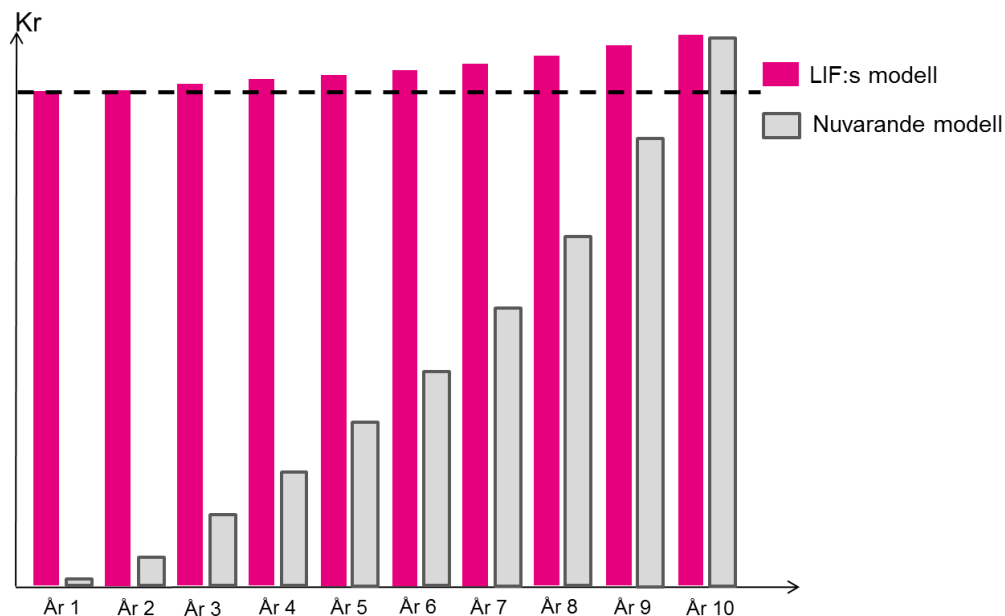
Storleken på den fasta ersättningen ska motsvara värdet av den hälsovinst som uppnås om alla patienter, för vilka ingen annan antibiotika fungerar, blir behandlade med den nya antibiotikan. Hälsovinsten beräknas som antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALY). Värdet får man sedan fram genom att multiplicera antalet vunna QALY med samhällets förmodade betalningsvilja för en QALY. I nästa avsnitt Kostnadsnyttomodellen, beskrivs beräkningen mer i detalj.

LIF menar att den fasta ersättningen inte nödvändigtvis måste motsvara hela det beräknade värdet, utan nämner att 10–40 procent kan vara rimligt.

Företagets intäktsflöde förändras på tre sätt om LIF:s föreslagna ersättningsmodell införs:

- Den totala intäkten över tio år blir betydligt högre än med nuvarande modell om försäljningen blir som förväntad. Orsaken är att det värde LIF beräknar att behandlingen skapar för den genomsnittliga patienten, är betydligt högre än vad behandlingens kostnad skulle bli med en styckebetalning för läkemedlet (givet det pris per förpackning som kan förväntas om man jämför med andra europeiska länder).
- Intäkterna kommer tidigare. Användningen av en ny essentiell antibiotika förväntas öka i takt med att resistensen mot andra antibiotika ökar. Om företaget ersätts på det vanliga sättet, med betalning per såld förpackning, ökar också intäkterna med tiden. Den fasta årliga ersättningen i LIF:s modell är däremot tänkt att vara konstant över de tio åren.
- Intäkterna blir mindre osäkra eftersom de inte påverkas av hur stor den faktiska försäljningen är, utan de bestäms av hur många patienter man vid tidpunkten för lansering tror kommer att behandlas.

Figur 1. Schematisk bild över företagets intäkter med LIF:s och nuvarande ersättningsmodell.



Med dessa principer menar LIF att flera målsättningar kan uppnås. Detta är samhällets fördelar:

- Tillgång till antibiotika av särskilt medicinskt värde garanteras.

- Risken för överanvändning minskar eftersom priset per förpackning är mycket lågt, och då har företaget inga incitament att via marknadsföring försöka öka försäljningen.
- Det offentliga får en försäkring mot mycket höga kostnader för antibiotikan, något som annars skulle kunna uppstå om resistensläget skulle komma att försämrats kraftigt.

LIF menar att företagen får följande fördelar:

- Företaget får en garanterad intäkt och vet därmed att de uppnår lönsamhet på den svenska marknaden. Med lönsamhet menas här att intäkterna överstiger kostnaderna för att tillhandahålla antibiotikan på den svenska marknaden.
- Företaget får betalt för sina globala utvecklingskostnader. Eftersom företagets intäkt blir större skapas ett överskott som ger ett bidrag även till att täcka företagets FoU-kostnader.

Att företagen får betalt för sina globala utvecklingskostnader visar i sin tur andra forskande läkemedelsföretag att det är lönsamt att forska fram nya antibiotika. Om andra länder följer Sveriges exempel och inför en liknande ersättningsmodell bedömer LIF att företagets investeringar i antibiotikautveckling kommer att öka till nytta för hela världen.

Kostnadsnyttomodell

Som underlag till ersättningsmodellen har LIF tagit fram en kostnadsnyttoanalys för att beräkna värdet av att ha en ny antibiotika av särskilt medicinskt värde tillgänglig på marknaden. I analysen har man använt en så kallad beslutträdsmodell och utifrån denna beräknar LIF värdet genom att multiplicera antalet vunna QALY med en fördefinierad betalningsvilja. Modellen är tänkt att vara generisk och kunna användas oberoende av resistenstyp. En utförligare beskrivning av kostnadsnyttomodellen finns i bilaga 1. I bilaga 2 presenteras resultat från tillämpning av modellen, med antaganden gjorda både av LIF och av Folkhälsomyndigheten.

Ansvarsfördelningen enligt LIF:s modell

Enligt LIF bör Folkhälsomyndigheten vara den myndighet som ansvarar för att identifiera vilka antibiotika som är essentiella och förväntas ha så låg förväntad försäljningsvolym att de kommer i fråga för den speciella ersättningsmodellen.

Enligt förslaget ska staten betala den fasta årliga ersättningen medan landstingen betalar företagets rörliga och låga ersättning per förpackning som de använder. Staten – via Folkhälsomyndigheten – och landstingen tecknar ett avtal med företaget om den fasta ersättningen och styckpriset, samt detaljerna för företagets tillhandahållandeskyldighet; bland annat var och hur snabbt läkemedlet ska finnas tillgängligt. I den utsträckning som LOU kräver ska avtalen tas fram genom en offentlig upphandling. FOHM tar fram riktlinjer för ansvarsfull användning.

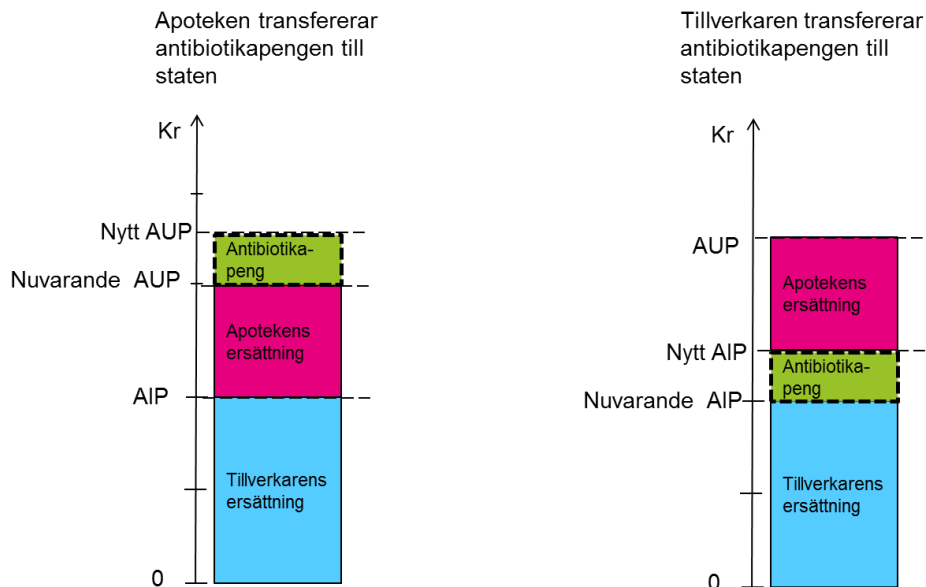
Antibiotikapengen

LIF föreslår att statens kostnad för den fasta årliga ersättningen finansieras med en så kallad ”antibiotikapeng”. Denna peng ska läggas på alla antibiotika som möter generisk konkurrens och som ingår i läkemedelsförmånen. Pengen betalas alltså främst av användaren av läkemedlet, det vill säga patienten. Idén liknar dagens generikapeng men skillnaden är att intäkterna för antibiotikapengen inte ska gå till apoteken utan till staten, och att den alltså bara läggs på antibiotika och inte på alla läkemedel som möter generisk konkurrens. Enligt LIF är syftet dubbelt: ge intäkter till staten och leda till en generellt mer restriktiv användning av antibiotika.

LIF ger väldigt lite detaljer om hur antibiotikapengen är tänkt att utformas. Om detta förslag ska införas behöver man bland annat bestämma följande:

- Ska antibiotikapengen vara en konstant summa som är lika stor för alla förpackningar eller ska den sättas som ett procentuellt påslag på priset? Generikapengen är en konstant summa som är lika stor för alla förpackningar.
- Ska antibiotikapengen rymmas inom AIP så att AIP höjs med storleken på pengan, eller om den istället ska läggas på AIP så att bara AUP påverkas? Se figur 2 nedan.

Figur 2: Två olika möjliga utformningar av ”antibiotikapengen”.



Analys och bedömning av LIF:s ersättningsmodell

Folkhälsomyndigheten och TLV ser risker med att införa LIF:s ersättningsmodell. Bland annat ser vi en risk för att förskrivarna använder de nya essentiella antibiotika mer än nödvändigt när styckpriset är lågt, då klinikerna idag är mycket kostnadsmedvetna. En annan risk är att det blir så attraktivt för företag att få sina antibiotika inkluderade i denna alternativa modell, att de agerar strategiskt för att få ingå. Detta kan både handla om befintliga produkter och nya produkter som ännu inte finns på den svenska marknaden. Det kan leda till höjda kostnader för det offentliga.

En fast årlig ersättning kan vara ett sätt att lösa ett eventuellt tillgänglighetsproblem på den svenska marknaden. Men vi ser inte att den behöver vara värdebaserad. Det finns fördelar med att basera den på de direkta kostnaderna för tillhandahållandet. Styckpriset kan i stället göras värdebaserat enligt gällande principer.

Nedan analyserar vi de olika delarna av ersättningsmodellen mer ingående.

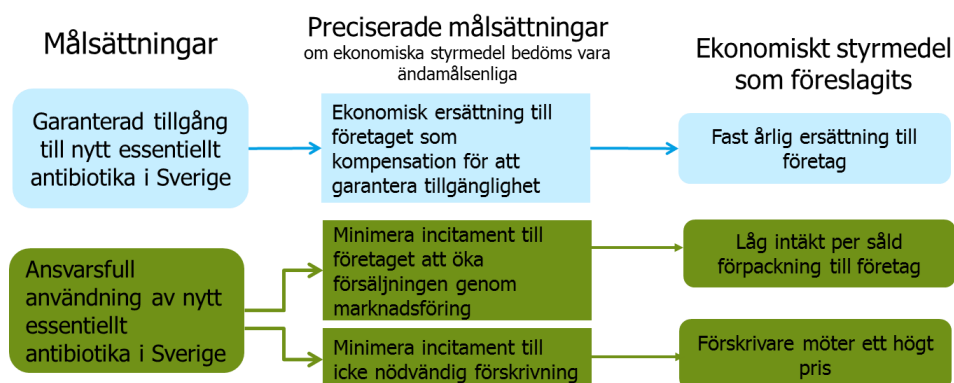
Principerna för ersättningsmodell

Effekter av ekonomiska styrmedel på tillgänglighet och ansvarsfull användning

Vårt uppdrag är att bedöma om LIF:s ersättningsmodell är ändamålsenlig för att garantera tillgänglighet till antibiotika av särskilt medicinskt värde, under former där överanvändning motverkas. I figuren nedan illustrerar vi hur målsättningarna kan preciseras – givet att det är ekonomiska incitament som ska användas – och vilka egenskaper för en ersättningsmodell som skulle kunna anses rimliga för att uppnå de preciserade målsättningarna. Figur 3 illustrerar detta.

Nedan följer en diskussion av LIF:s förslag till ersättningsmodell utifrån de möjliga ekonomiska styrmedlen – där deras modell innehåller två av de tre styrmedlen.

Figur 3: Målsättningar och ekonomiska styrmedel.



Fast årlig ersättning till företaget

En garanterad årlig intäkt till företaget kan vara ett sätt att garantera tillgänglighet till antibiotika av särskilt medicinskt värde med låg förväntad försäljning. Risken att produkten när som helst försvinner från marknaden elimineras om staten eller landstingen kan teckna ett avtal där företaget förpliktigar sig att garantera tillgång på den svenska marknaden under ett antal år.

Men om syftet är att garantera tillgänglighet ser FOHM och TLV inte fördelarna för samhället med att denna fasta ersättning ska vara värdebaserad. Om ett företag inte vill hålla en produkt på den svenska marknaden beror det rimligen på att den förväntade försäljningen är för liten för att täcka de fasta kostnader som är förknippade med att hålla produkten på marknaden. Den naturliga lösningen på problemet är då att företaget garanteras en intäkt som täcker de fasta kostnaderna plus eventuellt en rimlig kompensation för att genom avtal lova tillgänglighet under ett antal år. Det finns också andra tänkbara sätt att garantera tillgång i Sverige, se kapitel Skisser över alternativa modeller för att säkerställa tillgänglighet. Folkhälsomyndigheten och TLV återkommer med en fördjupad diskussion om olika alternativ i slutrapporterna för hela detta regeringsuppdrag, som ska redovisas senast 1 december 2017.

Låg intäkt per såld förpackning

I den internationella debatten lyfts ofta argumentet att överanvändningen av antibiotika i viss utsträckning beror på att företagen har starka ekonomiska incitament för att öka försäljningen. Om detta stämmer bör en ersättningsmodell med låg intäkt per såld förpackning vara en fördel. I Sverige verkar dock risken för överanvändning vara liten, åtminstone för de produkter som är aktuella att inkluderas i en ny ersättningsmodell. Problemet är ju att säkra tillgången när den förväntade försäljningen är mycket liten – det vill säga med ingen eller mycket låg överanvändning.

Förskrivare möter ett högt pris

I LIF:s förslagna modell möter förskrivaren ett lågt pris, men det riskerar i stället att leda till omotiverat stor användning. Många kliniker har väldigt snäva budgetar och det kan finnas en risk för att den subventionerade antibiotikan används mer än befogat om priset är lågt.

Andra nackdelar med LIF:s ersättningsmodell

Ett lågt pris för förskrivaren ser vi alltså som en uppenbar nackdel med LIF:s modell. Vi ser också en rad andra nackdelar med kombinationen av en hög fast värdebaserad ersättning och låg styckkostnad:

Beräkningen av värdet är mycket osäker

I kapitel Analys och bedömning av LIF:s ersättningsmodell beskriver vi bristerna i den specifika kostnadsnyttomodell som LIF konstruerat. Men utöver detta finns det faktorer som innebär att det alltid kommer att vara mycket osäkert att skatta värdet av användningen tio år framåt i tiden:

- Vid lanseringen av antibiotika finns så gott som aldrig kliniska effektdata för den relevanta behandlingssituationen. Den nya antibiotikan avses ofta användas som sista linjens behandling, när alla andra behandlingsalternativ har testats men inte fungerar. Men kliniska prövningarna är inte gjorda i den situationen, utan oftast görs *non-inferiority studier* som visar att det nya preparatet inte är sämre än vedertagen behandling.
- För att kunna beräkna värdet måste man med rimlig säkerhet kunna skatta hur många patienter som kommer att behandlas under de tio år som den fasta ersättningen ska betalas ut. Men att skatta antalet patienter är mycket svårt.
- Om ytterligare antibiotika mot samma resistenstyp lanseras efter några år uppstår en situation som är svår att hantera. Bör den fasta värdebaserade ersättningen för den första antibiotikan då justeras ner eftersom värdet då har minskat?

När det gäller att beräkna värdet anser vi sammanfattningsvis att det är betydligt mindre osäkert att låta styckpriset vara värdebaserat – liksom för andra läkemedel – i stället för den fasta årliga ersättningen. Då kan värdeberäkningen korrigeras efter hand som bättre data om effekt blir tillgängliga, plus att det inte är nödvändigt att gissa totala antalet användare tio år framåt i tiden.

Det finns risk för minskad tillgänglighet och ökade kostnader

En värdebaserad fast ersättning skulle för vissa patentskyddade antibiotika som redan säljs i Sverige, innebära att den förväntade intäkten till företaget blir större med LIF:s förslag än med dagens ersättningsmodell. Detta skulle kunna påverka övriga läkemedelsmarknaden på ett oförutsägbart sätt, och riskera att höja det offentliga kostnader för antibiotika, alternativt att försämra tillgängligheten.

Det kan finnas en risk för internationellt arbitrage

I den internationella debatten om ersättningsmodeller av LIF:s typ nämns också risken för arbitrage om modellen skulle införas: att parallellhandlare köper läkemedlet till lågt pris i Sverige och säljer det till högt pris i annat land. Men det är svårt att bedöma risken för detta och vilka konsekvenserna skulle kunna bli för tillgången i Sverige.

Kostnadsnyttomodell

Fördelar med LIF:s föreslagna modell för att beräkna värdet av ny antibiotika av särskilt medicinskt värde

Folkhälsomyndigheten och TLV ser två fördelar med LIF:s modell när det gäller värdeberäkningen:

- För att öka transparensen i modellen har LIF valt en beslutträdsmodell. Med en statisk modell, som beslutsträd är ett exempel på, går det inte att fånga de dynamiska effekterna av infektionsrelaterad sjukdom, till exempel smittspridning till andra patienter, vilket ökar osäkerheten kring resultatet. I denna situation med osäkra eller inte mätbara dynamiska effekter är en enkel beslutträdsmodell att tillämplig eftersom den ökar transparensen och det blir lättare att identifiera vilka parametrar som har stor påverkan på resultatet.
- LIF har i sin modell försökt att ta höjd för en eventuell resistensutveckling av den utvärderade antibiotikan, genom att applicera en trend där effekten av antibiotikan minskar med 0,45 procent per år. Osäkerheten kring utvecklingen är stor eftersom både en sådan trend och effektminskningen per år beror på resistenstyp och i vilken utsträckning antibiotikan används. Folkhälsomyndigheten anser att det är bra att LIF har försökt ta höjd för denna utveckling i analysen men bedömer att det är väldigt svårt att skatta hur resistensutvecklingen av en ny antibiotika kommer att se ut.

Nackdelar med LIF:s föreslagna modell för att beräkna värdet av ny antibiotika av särskilt medicinskt värde

Folkhälsomyndigheten och TLV ser flera nackdelar med LIF:s modell när det gäller värdeberäkningen:

- Data i modellen är mycket osäkra. De parametervärden som används i LIF:s exempel är skattningar av kliniska experter eftersom säker data till stor del saknas. Detta innebär att också utfallet av modellen blir mycket osäkert och kan variera över ett stort spann, även vid en mindre förändring i en parameter.
- LIF har i sin modell antagit ett inflöde av en kohort per år under tio år. En kortare tidsperiod för inflödet skulle vara mer rimligt. På så sätt tar man hänsyn till att andra antibiotika av särskilt medicinskt värde kan komma att godkännas under avtalstiden och därmed ska handläggas under liknande förutsättningar. Detta kommer att påverka det totala antalet vunna QALY under den tidsperiod modellen omfattar, och därmed även det beräknade värdet.
- LIF antar i sin modell att överlevnaden efter infektion är densamma som genomsnittet i befolkningen. Vår bedömning är att det främst är multisjuka individer med allvarliga infektioner som kommer att bli aktuella för behandling med nya antibiotika av särskilt medicinskt värde, och de kan därför inte likställas med en genomsnittlig individ i samma ålder. En studie av individer med blodinfektion visar att mortaliteten efter ett år var 23 procent,

varav 9 procent avled inom 28 dagar efter infektion. Detta tyder på att dödligheten hos individer med allvarlig infektion är högre än för befolkningen i genomsnitt (20). Antaganden om överlevnad har stor påverkan på antalet vunna QALY som ligger till grund för värdeberäkningen. Om överlevnaden för den relevanta populationen i genomsnitt är lägre än genomsnittet i befolkningen minskar antalet vunna QALY och därmed även värdet på antibiotikan.

- Modellens uppbyggnad innebär att det inte är möjligt att tolka totala kostnader och effekter per år. Här motsvarar en cykel en kohorts totala livstid, enligt ett antagande om överlevnad. Vanligtvis delas cyklerna upp per år om inflödet i modellen sker på årsbasis.
- LIF:s modell förutsätter att den nya antibiotikan av särskilt medicinskt värde endast kommer användas i sista linjens behandling. Dock är det möjligt att dessa antibiotika kommer användas på fler infektioner och inte bara när det inte finns några andra alternativ. Detta gör det svårt att beräkna och analysera värdet av antibiotika av särskilt medicinskt värde enligt LIF:s modellförslag.
- LIF förutsätter i sin modell att ett exakt värde för betalningsviljan för en QALY finns definierat. De använder 655 000 kronor per QALY, baserat på en studie från 1992 (21). I Sverige har dock ingen myndighet fastställt något exakt värde för vilken betalningsvilja som ska tillämpas i olika situationer. En anledning är att det ofta finns många omständigheter som påverkar vilken betalningsvilja man vill tillämpa, till exempel osäkerhet i resultatet, svårighetsgrad av sjukdom och behov av sortimentsbredd. För att fastställa ett exakt värde på betalningsviljan krävs därför en separat utredning där alla dessa faktorer tas i beaktande.

Sammanfattningsvis är det osäkert att använda denna värdeberäkning i ersättningsmodellen och det kan innebära stora kostnader för samhället, vilket kan ge konsekvenser för övriga läkemedelsområden. Med LIF:s föreslagna parametrar skulle kostnaden uppgå till cirka 20-80 miljoner kronor per år¹ för att tillförsäkra tillgänglighet för ett enda preparat, baserat på antalet vunna QALY och den betalningsvilja som LIF anger i sin modell. Med de antaganden som FOHM gjort i modellen skulle motsvarande kostnad uppgå till cirka 5-20 miljoner kronor, se bilaga 2. Känslighetsanalyserna visar även att det estimerade antalet vunna QALY är osäkert och har stor spridning beroende på vilka antaganden som används.

¹ Baserat på förslag från LIF om att den fasta ersättningen ska motsvara 10-40 procent av det framräknade värdet per år.

Ansvarsfördelningen

LIF föreslår att staten går in och betalar en garanti för att säkerställa tillgängligheten till essentiella antibiotika, vilket innebär en förskjutning av dagens normala ansvarsfördelning.

Staten har tidigare i vissa sammanhang tagit på sig finansiellt ansvar för specifika beredskapsläkemedel, till exempel pandemivaccin. Anledningen är dels att garantera tillgång till vaccin i en pandemisituation, dels att inköpet behöver koordineras nationellt, vilket är lättare att göra för staten än för landstingen.

I LIF:s modell föreslås ett upplägg liknande det för pandemivaccin där staten tagit särskilt ansvar. Socialstyrelsen fick 2006 i uppdrag av regeringen att upphandla en garanti om leveranser av vaccin i händelse av en pandemi. Upphandlingen skulle göras i samarbete med landstingen för att spegla den normala ansvarsfördelningen när det gäller att säkerställa tillgången till vaccin till hela befolkningen. I det uppdrag som gavs Socialstyrelsen 2015 tar staten i stället ansvar både för garantin och för köp av vaccin i händelse av en pandemi. Det finns flera skäl till att staten nu tar ett större ansvar för att säkerställa tillgången till pandemivaccin:

- Läkemedlet (vaccinet) som upphandlas finns inte vid upphandlingstillfället, utan ska tillverkas vid en given signal (WHO deklarerar en pandemi).
- Företagen ställer då om hela sin produktion för att påbörja tillverkningen så snabbt som möjligt.
- Företagen ska ha en beredskap för att snabbt kunna ställa om produktionen och ha de avtal och lager som behövs för att kunna leverera avropad volym.
- Det rör Sveriges beredskap inför en pandemisituation där stora kvantiteter läkemedel (vaccin) kan komma att efterfrågas nationellt i ett läge när stor internationell efterfrågan kan begränsa tillgången.

Inget av det ovanstående stämmer in på vardagsförsörjningen av antibiotika.

Vi bedömer dock att det finns situationer då det kan föreligga ett behov av att staten tar ett visst finansieringsansvar för antibiotika av särskilt medicinskt värde, men att ansvaret då bör vara begränsat till att just garantera tillgänglighet. Det skulle då kunna göras på ett liknande sätt som uppdraget om vissa vacciner och antidoter.

Folkhälsomyndigheten föreslås av LIF vara den myndighet som ska besluta om vilka antibiotika som ska ingå i modellen och ta fram riktlinjer för ansvarsfull användning. Folkhälsomyndigheten och TLV bedömer också att Folkhälsomyndigheten är den myndighet som är mest lämpad för detta. Upphandlingsförfarandet och avtalsskrivandet för att genomföra LIF:s ersättningsmodell skulle vara komplext, vilket beskrivs närmare i kapitel Skisser över alternativa modeller för att säkerställa tillgänglighet.

Antibiotikapengen

Det krävs en lagändring om antibiotikapengen ska införas. Av denna anledning är det inte realistiskt att testa denna del av LIF:s förslag om pilotstudien är tänkt att starta inom det närmaste året.

LIF:s tanke är att antibiotikapengen läggs på alla receptförskrivna antibiotika med generisk konkurrens som ingår i läkemedelsförmånen. TLV reglerar priserna för dessa läkemedel: både apotekens inköpspris (AIP) och apotekens utförsäljningspris (AUP). Mellanskillnaden mellan AIP och AUP utgör idag apotekens handelsmarginal. Men för att en antibiotikapeng ska kunna införas behövs en lagändring så att apoteken inte får behålla hela mellanskillnaden, eftersom en viss del ska transfereras till staten.

Det är antingen patienterna eller landstingen – via ett statsbidrag – som betalar för receptförskrivna läkemedel. För antibiotika med generisk konkurrens betalar patienten i genomsnitt cirka 55 procent av kostnaden och landstingen 45 procent (enligt egen beräkning som är baserad på data från E-hälsomyndigheten). De 45 procent av antibiotikapengen som skulle betalas av landstingen utgör alltså ingen finansieringskälla för staten eftersom landstingen i efterhand får ersättning för sina utgifter från just staten. Det är alltså endast den del som patienterna betalar själva som blir ett nettotillskott av pengar till staten. Därför måste antibiotikapengen sättas till ett högre belopp än om hela intäkten skulle utgöra ett nettotillskott.

LIF menar att ett annat syfte med antibiotikapengen är att minska överanvändningen av äldre antibiotika, eftersom ett högre pris kan minska efterfrågan. Folkhälsomyndigheten och TLV har i nuläget svårt att bedöma om det är ett effektivt och rimligt styrmedel, men konstaterar att detta syfte inte har något med tillgänglighetsproblemet och nya essentiella antibiotika att göra. Om det är samhällsekonomiskt effektivt att minska antibiotikaanvändningen genom att höja priset skulle detta kunna göras alldeles oavsett LIF:s förslag i övrigt.

Analys av förutsättningar för att i praktiken kunna testa LIF:s föreslagna modell

Här nedan presenteras och analyseras olika förutsättningar för att i praktiken testa den modell som LIF föreslår.

Vilka antibiotika ska ingå?

Ett första steg är att veta vilka antibiotika som ska ingå i en potentiell ersättningsmodell. Enligt LIF ska modellen gälla nya essentiella antibiotika, även kallade antibiotika av särskilt medicinskt värde, där inget annat behandlingsalternativ finns. Det föreslås att Folkhälsomyndigheten ska definiera och identifiera dessa.

Antibiotika kan bedömas ha ett särskilt medicinskt värde dels för enskilda patienter dels ur ett samhällsperspektiv, vilket kan berättiga specifika åtgärder för att säkerställa tillgänglighet i Sverige. Bedömningen av antibiotika av särskilt medicinskt värde beror både på hur resistenssituationen ser ut i Sverige och globalt, och på vilka behandlingsalternativ som finns. En modell för att definiera och identifiera dessa antibiotika behöver därför vara flexibel och generisk. Bedömningen föreslås göras för respektive aktuellt antibiotika utifrån olika aspekter, såsom:

- aktivitetsprofil
- tillgängliga alternativa behandlingsmöjligheter
- säkerhetsprofil
- ekologisk profil.

Med aktivitetsprofil menas en bedömning utifrån antibiotikans aktivitet mot så kallade högriskresistenstyper. Dessa identifieras utifrån data från publicerade artiklar och rapporter och från befintliga nationella och internationella övervakningssystem. Därefter ska myndigheterna värdera dessa med hjälp av kriterier såsom incidens, trend, behandlingsmöjligheter och behov av sjukvårdsresurser per patient med aktuell infektion. Än finns ingen färdig sådan modell men det är en viktig förutsättning för att kunna definiera vilka antibiotika som kan bli aktuella för en särskild ekonomisk ersättningsmodell.

Folkhälsomyndigheten har fått i uppdrag att utarbeta en sådan modell genom regeringsuppdraget angående tillgänglighet till antibiotika (dnr S2015/05372/FS), som ska slutredovisas senast den 1 december 2017.

Juridiska och finansiella aspekter avseende läkemedelsförsörjning inom slutenvården

Lagar och bestämmelser som är tillämpliga på läkemedelsförsörjning inom slutenvård

Här presenteras de lagar och bestämmelser som styr ansvarsfördelningen för läkemedelsförsörjning inom slutenvård.

- Enligt 3 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763) är det landstingens ansvar att säkerställa vård och behandling för patienten. Landstingen ansvarar därmed för läkemedelsförsörjningen i slutenvården, se SOU 2012:75.
- Flera nationella utredningar och propositioner har fastställt att begreppet ”erbjuda en god hälso- och sjukvård” innefattar att även erbjuda läkemedelsterapi och att ansvara för läkemedelsförsörjningen. Därmed ingår det i landstingens ansvar och även kostnadsansvar. Det finns avtal (läkemedelsavtalet) mellan staten och SKL om till exempel ansvaret för läkemedelskostnaderna inom läkemedelsförmånen. I de fallen har landstingen det ansvaret, men kostnaden ersätts av staten genom höjt eller sänkt statsbidrag.
- I utredningen SOU 2013:54, Tillgång till läkemedel och sjukvårdsmateriel vid allvarliga händelser och kriser, konstateras att landstingen har ett långtgående ansvar vid allvarliga händelser och kriser men att det är oklart om och när staten ska gå in och ta ett ansvar för tillgång till läkemedel. Utredningen är inte direkt tillämplig för frågan om generell vardagsförsörjning av läkemedel, men Folkhälsomyndigheten och TLV drar slutsatsen att eftersom landstingen har ett långtgående ansvar vid allvarliga händelser och kris så måste ansvaret vara absolut även när det gäller vardagsförsörjning.
- Det finns tillfällen då staten har valt att ta på sig ett ansvar för att stötta läkemedelsförsörjningen, till exempel uppdrag om att säkerställa tillgång till vaccin vid eventuell influensapandemi eller om att säkra tillgång till sällan använda och svårtillgängliga antidoter. Dessa uppdrag regleras dock inte i någon lag och ingen konstaterad skyldighet gentemot landstingen, utan syftar till att stärka landets beredskap och då har staten valt att ta på sig ett större ansvar och bekosta det.
- Riksdagen och regeringen är fria att ta på sig ett ansvar för att köpa in och bekosta läkemedel. Detta kan antingen göras genom uppdrag till en lämplig myndighet, såsom man gjort tidigare, eller genom att i författning reglera att vissa läkemedel ska tillhandahållas.

Kostnaderna för smittskyddsläkemedel ersätts genom reglering i smittskyddslagen. Smittskyddslagen är dock inte tillämplig för antibiotika som inte riktas mot allmänfarliga sjukdomar.

Juridiska och finansiella förutsättningar för att tillämpa LIF:s modell

Här nedan presenteras och analyseras olika juridiska och finansiella förutsättningar för att LIF:s modell skulle kunna tillämpas.

- Staten kan ta på sig ansvaret för läkemedel och läkemedelsförsörjning, antingen genom en särskild överenskommelse med landsting och regioner, genom ett uppdrag till en myndighet eller genom att reglera ansvaret i lag.
- För att en myndighet ska få ansvaret för att upphandla antibiotika krävs en lagändring eller ett direkt regeringsuppdrag och på sikt en ändring i myndighetens instruktion.
- Även om myndigheten får i uppdrag att upphandla och tillhandahålla läkemedel så har landstingen inte någon skyldighet att använda sig av det som staten har valt att tillhandahålla. Det går att försöka reglera detta genom avtal med landstingen, men landstingen kan fritt sluta och avsluta dessa avtal. Vill staten säkerställa att landstingen använder sig av det som staten upphandlat eller rekommenderat behöver det författningsregleras.

Det är svårt att få en långsiktig lösning om upplägget är beroende av tillfälliga anslag, men det kan vara tillräckligt för att göra en pilotstudie för en sådan här modell.

Om staten väljer att tillhandahålla vissa läkemedel och även stå för kostnadsansvaret behövs en konsekvensanalys som visar varför staten ska tillhandahålla och bekosta just dessa läkemedel och inte andra.

För diskussion om vilka avtal som kan bli tillämpliga, se nedan avsnitt Avtal och upphandling.

Praktiska aspekter för att testa LIF:s modell

Avtal och upphandling

Dagens regler. Utgångspunkten för all offentlig verksamhet är att Lagen om offentlig upphandling (2007:109), LOU ska följas när något ska upphandlas. Beroende på värdet och antalet potentiella leverantörer kan olika upphandlingsförfaranden tillämpas. Om det endast finns en leverantör kan det vara möjligt med ett förhandlat förfarande utan föregående annonsering.

Dagens upphandlingar av läkemedel inom slutenvård görs av landstingen, med eller utan medverkan av SKL Kommentus Inköpscentral (SKI). Dessa upphandlingar garanterar aldrig att en viss volym alltid finns tillgängligt regionalt.

Ett avtal med garanti om tillgänglighet, där landstingen gör köpen, blir en typ av ramavtal eftersom landstingen ska kunna avropa från avtalet. Ramavtal får endast tecknas för 4 år (Kap 5 Ramavtal, 3 § LOU), såvida det inte finns särskilda skäl.

Avtal och upphandling om LIF:s modell införs. Om LIF:s modell skulle införas behövs någon form av avtal mellan parterna för att reglera den föreslagna årliga

fasta ersättningen och styckpriset vid köp. I den föreslagna modellen handlar det om att tillhandahålla och köpa in ett läkemedel som är skyddat av patent, och då finns bara en potentiell leverantör. Då skulle ett förhandlat förfarande utan föregående annonsering kunna användas, enligt bestämmelser i LOU (4 kap. 5, 7 och 8 §§). I det fall en upphandlande myndighet eller enhet felaktigt åberopar någon av de undantagsfall då förhandlat förfarande utan föregående annonsering får användas, finns risken att tilldelningen av det kontraktet utgör en otillåten direktupphandling.

Avtalen bör reglera de krav som ställs på läkemedelsföretaget vad gäller lagerhållning, tillgänglighet, leveranssäkerhet, ledtider för leverans och påfyllnad m.m. Vidare bör det framgå hur den årliga premien fastställs samt priset vid köp.

LIF föreslår att FOHM och landstingen gemensamt ska ingå avtal med de berörda läkemedelsföretagen avseende premie och styckkostnad. Det kan vara komplicerat för stat och landsting att upphandla avtal gemensamt eftersom parterna kan ha olika fokus på vad som är viktigt att säkerställa.

När det gäller antibiotika av särskilt medicinskt värde handlar det om vardagsförsörjning och landstingen behöver kunna avropa från avtalen så fort de har tecknats. Landstingen blir därför parter i upphandlingarna och avtalen. Med ett sådant upplägg skulle staten kunna genomföra upphandlingarna och att landstingen inkommer med fullmakter för detta till staten. Landstingen skrivs sedan in i avtalen som avropsberättigade. Staten bör även kunna reglera hur beställning och fakturering ska gå till vid köp av antibiotika så att hanteringen blir smidig.

LIF:s förslag väcker en del frågor som kan vara svåra att hantera i en upphandling eller i ett avtal; Hur ska man hantera nya, liknande läkemedel som kommer in på marknaden (blir godkända)? Vad händer med avtalade läkemedel om nya motsvarande eller mer effektiva läkemedel blir tillgängliga? Hur ska då den årliga premien hanteras – ska den delas mellan flera aktörer? Det totala värdet av att ha läkemedlet tillgängligt på marknaden behöver inte bli högre för att det finns flera alternativa läkemedel.

Distribution och lagerhållning

Dagens regler. Det är företag med partihandelstillstånd och apotek som ansvarar för distribution av läkemedel till vårdgivaren respektive vårdtagarna. I Sverige dominerar partihandeln med läkemedel av två företag, Tamro och Oriola. Dessa sluter avtal med läkemedelsföretagen om att lagervållna och distribuera enskilda läkemedel, både till öppenvårdsapoteken och till slutenvårdsapoteken. Landstingen och regionerna ansvarar för att läkemedel finns tillgängligt till vårdtagarna, vilket kan innebära en viss form av lagerhållning.

Distribution och lagerhållning om LIF:s modell införs. Antibiotika med särskilt medicinskt värde bör kunna distribueras och lagervållnas enligt de befintliga rutinerna för läkemedelslogistik, oavsett vilken modell som väljs för att säkerställa tillgängligheten. Hur detta ska fungera och vem som ansvarar för vad bör dock regleras i avtal med det aktuella företaget; avtalet bör innehålla krav på att

företaget garanterar tillgänglighet, vilket omfattar leveranssäkerhet, distribution, lagerhållning, ledtider till leverans och påfyllnad m.m.

För antibiotika med mycket låg beräknad användning i slutenvård, bör en mindre volym finnas tillgänglig på till exempel länssjukhus och/eller universitetssjukhus. Hur stor denna volym ska vara måste fastställas från fall till fall men den bör alltid täcka användning med rekommenderad dosering till ett avtalat visst antal patienter under ett visst antal dagar. Påfyllnad till dessa sjukhus ska kunna säkerställas inom avtalad tid, till exempel 24 timmar. Eventuellt ska det även finnas möjlighet till snabbleverans om akuta behov uppstår.

Ansvarsfull användning

Sverige kännetecknas av en i internationellt perspektiv restriktiv och ansvarsfull användning av antibiotika vilket till stor del är grunden för vårt relativt goda resistensläge. Förskrivning i öppenvården styrs delvis av nationella behandlingsrekommendationer och förskrivare inom slutenvården har tillgång till lokala, regionala och i vissa fall nationella behandlingsrekommendationer samt till infektionsläkarföreningens vårdprogram. Trots detta finns indikationer på att antibiotika i många situationer används på osäkra grunder, till exempel att läkare förskriver ett onödigt brett antibakteriellt spektrum, fel dosering, för lång tid till nedtrappning till optimal terapi baserat på resistensbesked eller för lång behandlingsperiod. Om en antibiotika av särskilt medicinskt värde skulle ingå i en särskild ersättningsmodell bör detta kopplas till speciella förbehåll för att tillförsäkra en ansvarsfull användning av produkten. Det går att ange olika restriktioner för användningen, till exempel att läkemedlet endast får förskrivas i samråd med en specialist i infektionsmedicin. Förslag på en modell för ansvarsfull användning utreds i regeringsuppdraget om tillgänglighet till antibiotika som ska redovisas senast 1 december 2017.

Utvärderingsaspekter

Oavsett vilken modell för att säkerställa tillgänglighet som kan komma att testas i en pilotstudie är det mycket viktigt att den utvärderas utifrån om den uppfyller det tänkta syftet, det vill säga att säkerställa tillgänglighet till antibiotika under former som minimerar risken för resistensutveckling samtidigt som bästa möjliga vård ges till patienter med infektion orsakad av multiresistenta bakterier. Om modellen leder till ökad tillgänglighet jämfört med i dag är svårt att utvärdera. Producenter av nya antibiotika som skulle testas i en sådan modell kanske hade valt att tillhandahålla antibiotikan oavsett införande av en eventuell modell. Det går dock att utvärdera om fler nya antibiotika blivit tillgängliga på den svenska marknaden jämfört med tidigare.

Tillgängligheten kan och bör utvärderas genom att staten studerar följsamheten till de krav som ställts i avtal och upphandlingar inom ramen för ersättningsmodellen, för att kontrollera att rätt volymer har levererats i rätt tid, både till enskilda patienter och till olika lager.

Samtliga parametrar som antagits i den testade kostnadsnyttomodellen bör utvärderas. Data av epidemiologisk karaktär bör utvärderas av Folkhälsomyndigheten medan ekonomiska data bör utredas av TLV. Användningen av de antibiotika som testats i modellen bör utredas av Folkhälsomyndigheten för att kontrollera följsamheten till rekommendationer och försåld volym. Dessutom bör utredningen visa om befintliga antibiotika har tagits bort från den svenska marknaden för att kunna ingå i den nya ersättningsmodellen, och vad risken är för att det ska hända.

Tidsaspekter för en pilotstudie

Om en modell för att säkerställa tillgänglighet till antibiotika ska testas bör studien inte påbörjas innan FOHM och TLV:s regeringsuppdrag om tillgänglighet till antibiotika är slutredovisat 1 december 2017. De modeller som föreslås där bör nämligen först jämföras mot LIF:s förslag. En eventuell pilotstudie borde sedan pågå i minst en upphandlingsperiod (fyra år) för att modellen ska kunna testas i sin helhet. Det bör finnas god tid för det förberedande avtals- och upphandlingsförfarandet, och det bör även tillkomma en utvärderingsperiod för att summera utfallet och erfarenheterna.

Skisser över alternativa modeller för att säkerställa tillgänglighet

En ny ersättningsmodell är ett sätt att lösa det eventuella tillgänglighetsproblem som kan uppstå. Det är dock viktigt att analysera vad som är samhällsekonomiskt rimligt att betala för att säkerställa tillgängligheten. Andra metoder som kan vara av intresse är till exempel lagerhållning, samordnade upphandlingar mellan landsting, ett nordiskt eller europeiskt samarbete om att upphandla för lagerhållning eller översyn av olika licenstyper.

Folkhälsomyndigheten och TLV:s förslag kommer att presenteras i åiterrapporteringen av regeringsuppdraget den 1 december 2017.

Nedan presenteras mycket övergripande beskrivningar av några möjliga alternativ för att kontrastera LIF:s föreslagna modell.

Direktupphandling och lagerhållning av antibiotika

Ett förslag är att staten endast fastställer behovet och rekommenderar volymer för landstingens inköp och lagerhållning på nationell, regional eller lokal nivå.

Enskilda landsting, landstingen gemensamt eller staten kan idag köpa i Sverige marknadsförd antibiotika direkt från marknadsställs innehavande företag.

Vården kan även genom direktuppköp från ett annat EU-land få tillgång till läkemedel som är godkända men inte marknadsförda i Sverige. Detta förutsätter dock dispens från Läkemedelsverket gällande svensk märkning.

Produktinformation och bipacksedel på svenska finns som regel, för läkemedel godkända via den centrala proceduren, tillgängliga på EMA:s webbplats.

Parallelimport är inte aktuellt för centralt godkända läkemedel men en aktör annan än innehavaren av marknadsställs kan köpa produkter i ett annat EU-land och ta in i Sverige genom så kallad ”paralleldistribution”.

Alternativa ersättningsmodeller

En ny ersättningsmodell skulle kunna utformas på olika sätt och här nedan presenteras mycket övergripande två möjliga alternativ till LIF:s förslag. Båda alternativen involverar en garanterad intäkt till företaget som tillhandahåller en antibiotika av särskilt medicinskt värde på den svenska marknaden. Den garanterade intäkten utformas så att företaget inte ska gå med förlust och är alltså kostnadsbaserad istället för värdebaserad. En kostnadsbaserad garanterad intäkt kommer sannolikt bli lägre än den värdebaserade fasta ersättning som LIF har beräknat.

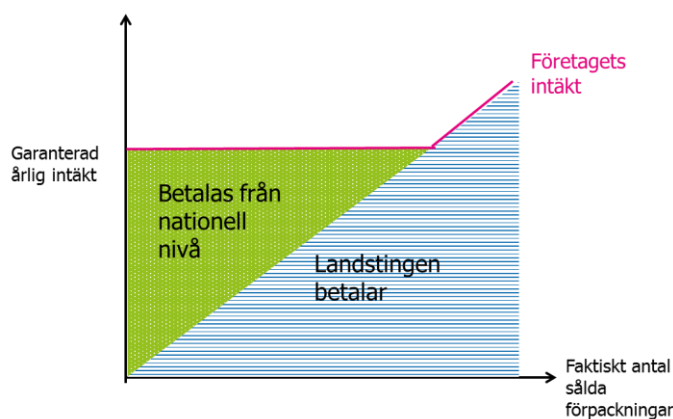
I båda alternativen betalar också landstingen det vanliga – höga – priset per förpackning (som alltså ligger i närheten av de priser som gäller i andra europeiska länder). Kostnadseffektiviteten av antibiotikan givet detta pris granskas på vanligt sätt genom att beräkna kostnad per vunnen QALY.

Alternativ 1. Företagets totala intäkt överstiger den garanterade intäkten endast vid hög volym

Ett alternativ är att staten och/eller landstingen på nationell nivå fastställer en garanterad intäkt som bestäms via förhandling med företaget (där företagets kostnader är utgångspunkten).

Om den faktiska försäljningen visar sig bli lägre än den garanterade intäkten, betalas mellanskillnaden ut vid årets slut. Om den faktiska försäljningen överstiger den garanterade intäkten får företaget den faktiska intäkten istället. Modellen illustreras i figur 4 nedan.

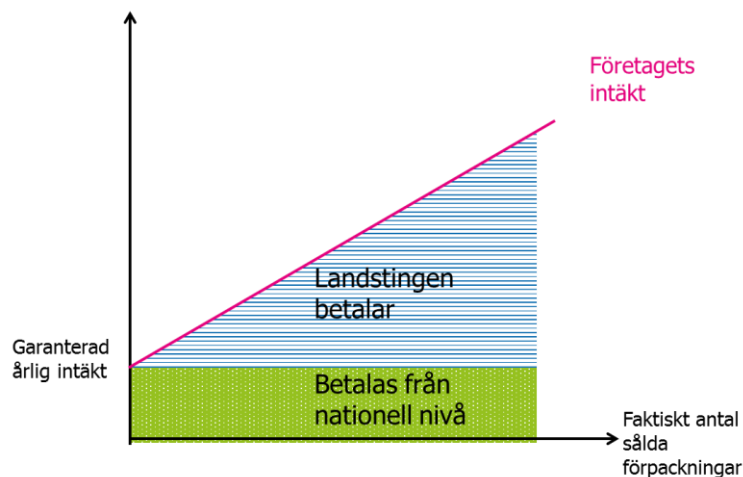
Figur 4: Schematisk bild över betalning med alternativ ersättningsmodell 1.



Alternativ 2. Företagets totala intäkt överstiger den garanterade intäkten från den första sålda förpackningen

Ett annat alternativ är att staten och/eller landstingen på nationell nivå alltid betalar en garanterad intäkt som motsvarar den fasta kostnaden för att tillhandahålla läkemedlet på den svenska marknaden. Företagets totala intäkt består alltså av den direkta försäljningsintäkten plus den garanterade intäkten. Modellen illustreras i figur 5 nedan.

Figur 5. Schematisk bild över betalning med alternativ ersättningsmodell 2.



Skillnaden mellan dessa två alternativ ligger dels i nivån på den garanterade intäkten och dels i hur företagets intäkter ökar med faktisk försäljning.

- Med det första alternativet får företaget en högre garanterad intäkt än med det andra alternativet.
- Med det första alternativet får företaget ingen intäkt per såld förpackning vid låg försäljning men hög intäkt vid hög försäljning. Det andra alternativet ger företaget ökad intäkt redan från den första sålda förpackningen.

En möjlig invändning mot det andra alternativet är att den höga intäkten vid låg försäljning kan ge företaget incitament att öka sin försäljning genom en mer aggressiv marknadsföring. Detta kan innebära en risk för överanvändning av antibiotika. Denna risk bedöms dock vara låg, som diskuterades tidigare, eftersom Sverige har en restriktiv linje avseende användningen av antibiotika och företagen har små möjligheter att påverka användningen genom marknadsföring.

Det finns flera fördelar med dessa alternativa modeller jämfört med LIF:s modell:

- Företaget garanteras att inte göra förlust och parterna kan teckna avtal om tillhandahållande, till en lägre kostnad för det offentliga.
- Styckpriset kan hållas högt, vilket skapar mindre incitament för förskrivare att överanvända antibiotikan.
- Styckpriset i stället för den fasta årliga ersättningen bygger på värdet. För det första behöver man inte skatta antalet personer som kommer att bli behandlade under de kommande tio åren. För det andra, går det att korrigera beräkningen av värdet när man får nya data om klinisk effekt, kostnader eller annat. För det tredje är risken mindre att företag av strategiska skäl väljer att ta sina antibiotika ur marknaden för att i stället få ingå i den nya ersättningsmodellen. Anledningen är att den garanterade årliga intäkten troligen blir betydligt lägre än den fasta årliga ersättningen i LIF:s modell.

Det kan också finnas ytterligare andra alternativ vilka kommer att övervägas i regeringsuppdraget tillgänglighet till antibiotika (S2015/05372/FS (delvis)).

Nordiskt eller europeiskt samarbete om upphandling och lagerhållning

Sverige är ett litet land och vårt behov kan ibland ses som otillräckligt för att läkemedelsföretagen ska vara intresserade av att marknadsföra vissa läkemedel. Genom ett samarbete mellan länder, till exempel ett nordiskt (22) eller europeiskt samarbete, går det att upphandla av större volymer och det skulle därmed vara attraktivare för företagen.

I juni 2014 antog EU kommissionen ett gemensamt initiativ, the Joint Procurement Agreement (JPA), som gör att länder kan gå samman för upphandlingar gällande medicinska motmedel mot allvarliga gränsöverskridande hot mot människors hälsa. För att kunna initiera en upphandling inom ramen för JPA krävs att minst fyra länder anmäler intresse av att påbörja en sådan upphandling (23). Önskemål har

framförts att kunna hantera antibiotikaresistens inom ramen för JPA genom upphandling av vissa antibiotika. En bedömning om vad som kan upphandlas inom ramen för JPA gjordes under 2014, och då fastställdes att alla medicinska motåtgärder för att bekämpa antibiotikaresistens eller vårdrelaterade infektioner relaterade till *smittsamma sjukdomar* som kan betraktas som *allvarliga gränsöverskridande hot* mot människors hälsa kan upphandlas gemensamt enligt JPA. Sverige har dock ännu inte skrivit under JPA, och kan därför inte delta i några upphandlingar i dagsläget (24).

Diskussion och rekommendation: Bör LIF:s modell testas i praktiken?

Sverige har generellt en mycket rationell antibiotikaanvändning och överanvändningsproblemet ses som litet. För att kunna behålla denna gynnsamma situation är det nödvändigt att fortsätta det aktiva arbete som bedrivs både lokalt och nationellt. Att införa en ny modell enligt LIF:s förslag i Sverige bedöms inte vara avgörande för att stävja nationell överanvändning och inte heller kunna påverka varken den globala överanvändningen eller tillgängligheten till antibiotika i alla delar av världen. LIF:s föreslagna modell bedöms främst vara tillämplig i rika länder och principerna bakom denna kan vara intressant att diskuteras i ett större internationellt sammanhang.

Det finns flera problem med en värdebaserad fast ersättning. Om företagens intäkt förväntas bli större om antibiotikan ingår i den föreslagna ersättningsmodellen, skulle detta kunna påverka den övriga läkemedelsmarknaden med oförutsägbara konsekvenser. Dessutom är det mycket svårt att beräkna värdet av användningen av en ny antibiotika tio år framåt i tiden.

Det bedöms vidare som olämpligt att förskrivare och landsting möter ett mycket lågt styckpris på en ny antibiotika av särskilt medicinskt värde. Detta skulle kunna riskera att leda till överanvändning.

Resultaten från kostnadsnyttomodellen är väldigt osäkra, framför allt på grund av många osäkra parametrar. För flera av dessa parametrar kvarstår osäkerheten även när modellen körs på specifika antibiotika eftersom de är skattningar av framtida scenarier. Till exempel är det svårt att på förhand skatta resistensutvecklingen, vilken har en stor påverkan på effekten och därmed på antalet vunna QALY. Därför är det högst osäkert att basera en årlig ersättning på detta beräknade värde.

För att kunna införa ”antibiotikapengen” krävs lagändring. Man bör också ta i beaktande att det främst är patienterna som köper antibiotikan som kommer att få betala för den extra kostnaden.

När det gäller den finansiella ansvarsfördelningen är bedömningen att det kan vara rimligt att staten och/eller landstingen och regionerna tar ett särskilt finansieringsansvar för antibiotika av särskilt medicinskt värde, men då bör det vara begränsat till att just garantera tillgänglighet.

Vi kan i nuläget inte avgöra om LIF:s modell är lämplig för att lösa FoU-problemet som kan uppstå på grund av svaga ekonomiska incitament. Om Sverige ska satsa extra pengar på att stimulera utveckling av nya antibiotika är det viktigt att fundera på hur pengarna gör mest nytta och att helst göra det i samarbete med andra länder.

En fast årlig ersättning kan vara värd att testa, men eftersom uppdraget gäller att utvärdera om modellen säkerställer tillgänglighet, bör den troligen vara baserad på

direkta och indirekta kostnader för att hålla produkten på den svenska marknaden i stället för att vara värdebaserad.

Rekommendation

Sammanfattningsvis rekommenderar FOHM och TLV att inte testa LIF:s förslag till ersättningsmodell i nuvarande utformning då juridiska och finansiella förutsättningar är svaga eller saknas helt. Vi rekommenderar att regeringen avvaktar vidare åtgärder till efter den 1 december 2017, då FOHM och TLV har återrporterat regeringsuppdraget om tillgänglighet, så att modellerna kan vägas mot varandra.

Referenser

1. Harbarth S, Theuretzbacher U, Hackett J, DRIVE-AB consortium. Antibiotic research and development: business as usual? *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(6):1604-7.
2. Rex JH, Outterson K. Antibiotic reimbursement in a model delinked from sales: a benchmark-based worldwide approach. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(4):500-5.
3. Regeringskansliet Socialdepartementet och Sveriges kommuner och landsting. Nationella läkemedelsstrategin 2016–2018 [Internet]. Stockholm: Socialdepartementet; 2015. [Citerad 12 okt 2016]. Hämtad från: <http://www.regeringen.se/contentassets/5522c1b4dd164170b0d77344ed6990d8/nationella-lakemedelsstrategin-2016-2018.pdf>
4. Sertkaya, A., Eyraud, J., Birkenbach, A., Franz, C., Ackerley, N., Overton, V. och Outterson, K., Analytical Framework for Examining the Value of Antibacterial Products, Eastern Research Group. 2014. Hämtad från: http://aspe.hhs.gov/sp/reports/2014/antibacterials/rpt_antibacterials.cfm
5. Kesselheim, A.S. and Outterson, K., Improving antibiotic markets for long-term sustainability. *Yale Journal of Health Policy, Law and Ethics*, 2011, 11(1): 101-67.
6. Outterson, K., Powers, J.H., Daniels, G.W. and McClellan, M.B. Repairing the broken market for antibiotic innovation. *Health Affairs*, 2015, 35(2): 277-285.
7. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J, et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(2):161–168.
8. European medicines agency. European public assessment reports Zerbaxa [Internet]. London: European medicines agency; 2016 [Citerad 12 okt 2016]. Hämtad från http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003772/human_med_001917.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
9. European medicines agency. European public assessment reports Zavancefta [Internet]. London: European medicines agency; 2016 [Citerad 12 okt 2016]. Hämtad från http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004027/human_med_001993.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
10. European medicines agency. European public assessment reports [Internet]. London: European medicines agency; 2016 [Citerad 12 okt 2016]. Hämtad från <http://www.ema.europa.eu/ema/>
11. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2016 [Citerad 12 okt 2016]. Hämtad från <http://www.fda.gov/Drugs/default.htm>
12. Butler MS, Blaskovich MA, Cooper MA. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. *The Journal of Antibiotics.* 2013;66:571-591: doi:10.1038/ja.2013.86.
13. Spellberg B. The future of antibiotics. *Crit Care.* 2014;18(3):228–228 (2014).
14. Brogan D. M, Mossialos E. Incentives for new antibiotics: the Options Market for Antibiotics (OMA) model. *Global Health.* 2013;9:1–10.
15. Outterson K. New business models for sustainable antibiotics [Internet]. Chatham House; 2014. ISBN 978 1 78413 003 9. [citerad 12 okt 2016]. Hämtad från: <https://www.chathamhouse.org/sites/files/chathamhouse/public/Research/Global%20Health/0214SustainableAntibiotics.pdf>
16. Kesselheim A. S, Outterson K. Improving antibiotic markets for long term sustainability. *Yale J Health Pol Law Ethics.* 2013;11(1):101–168.
17. Love, J. Antibiotics innovation funding mechanism (AIFM) [Internet]. World Health Organization; 2013. [citerad 12 okt 2016]. Hämtad från: <http://www.who.int/phi/implementation/7.pdf>

18. Renwick M. J, Simpkin V, Mossialos E. International and European Initiatives targeting innovation in antibiotic drug discovery and development. Report for the 2016 Dutch Presidency of the European Union [Internet]. Köpenhamn: WHO regional office for Europe; 2016. ISBN 978 92 890 5040 1. [citerad 12 okt 2016]. Hämtad från: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/315309/Targeting-innovation-antibiotic-drug-d-and-d-2016.pdf
19. The Center for Disease Dynamics, Economics & Policy. The state of the world's antibiotics 2015 [Internet]. Washington, DC: CDDEP; 2015. [citerad 12 okt 2016]. Hämtad från: https://cddep.org/sites/default/files/swa_2015_final.pdf
20. Al-Hasan MN, Juhn YJ, Bang DW, Yang HJ, Baddour LM. External validation of bloodstream infection mortality risk score in a population-based cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(9):886-91.
21. Persson U, Hjelmgren J. Hälsa- och sjukvården behöver kunskap om hur befolkningen värderar hälsan. *Läkartidningen* 2003;100(43):3436-7
22. Könberg B. Det framtida nordiska hälsosamarbetet [Internet]. Köpenhamn: Nordiska ministerrådet; 2014. ISBN 978-92-893-2806-7. [citerad 12 okt 2016]. Hämtad från: <http://norden.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A723233&dswid=6327>
23. Gemensam upphandling av medicinska motmedel (Joint Procurement of medical countermeasures). [Internet] Bryssel: European Commission; 2010 [citerad 12 okt 2016]. Hämtad från: http://ec.europa.eu/health/preparedness_response/joint_procurement/index_sv.htm
24. Bedömning om vad som kan upphandlas inom ramen för JPA: http://ec.europa.eu/health/preparedness_response/docs/jpa_note_scope_en.pdf
25. Södra regionvårdsnämnden. Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2014 [Internet]. Södra regionvårdsnämnden; 2014. [Citerad 12 okt 2016]. Hämtad från: <https://www.skane.se/Upload/Webbplatser/Sodra%20regionvardsnamnden/prislista/2014/helaprislistan2014.pdf>
26. Socialstyrelsen. NordDRG [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen. [Citerad 12 okt 2016]. Hämtad från: <http://www.socialstyrelsen.se/klassificeringochkoder/norddrg>
27. Folkhälsomyndigheten. Extended Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) [Internet]. Solna: Folkhälsomyndigheten [citerad 20 okt. 2016]. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-visualisering/sjukdomsstatistik/extended-spectrum-beta-lactamase-esbl/?t=sex>
28. Folkhälsomyndigheten. Samhällsekonomiska konsekvenser av antibiotikaresistens [Internet]. Solna: Folkhälsomyndigheten; 2014. [citerad 7 nov. 2016]. Hämtad från: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/antibiotika-och-antibiotikaresistens/ekonomiska-aspekter/>
29. Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, Fernández-Delgado E, López-Sánchez JM. Adequate antibiotic therapy prior to ICU admission in patients with severe sepsis and septic shock reduces hospital mortality. *Critical Care*. 2015;19(1):302. doi:10.1186/s13054-015-1000-z.
30. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, Romand JA, Lew D, Pittet D. Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am J Med*. 2003;115(7):529-35
31. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management *BMJ* 2016; 353 :i1585
32. Neuner EA, Yeh J-Y, Hall GS, et al. Treatment and Outcomes in Carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infections. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2011;69(4):357-362. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2010.10.013.

33. Swenson BR, Metzger R, Hedrick TL, et al. Choosing Antibiotics for Intra-Abdominal Infections: What Do We Mean by "High Risk"? *Surgical Infections*. 2009;10(1):29-39. doi:10.1089/sur.2007.041.
34. Hauck C, Cober E, Richter SS, Perez F, Salata RA, Kalayjian RC, Watkins RR, Scalera NM, Doi Y, Kaye KS, Evans S, Fowler VG Jr, Bonomo RA, van Duin D; Antibacterial Resistance Leadership Group. Spectrum of excess mortality due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *CMI* 2016;22:513-19.

Bilagor

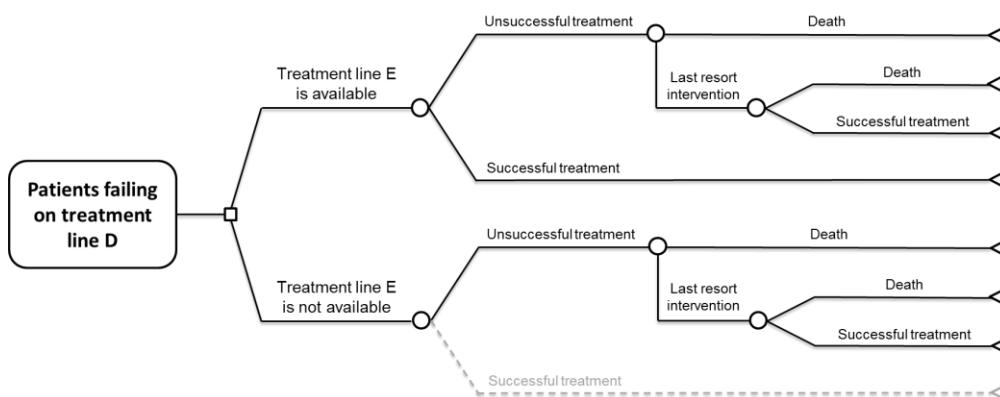
Bilaga 1. Beskrivning av LIF:s kostnadsnyttomodell för att bestämma värdet av antibiotika

LIF har tagit fram en kostnadsnyttoanalys för att beräkna värdet av att ha en ny antibiotika tillgänglig när behandling med befintliga antibiotika inte har någon effekt. Detta värde ligger till grund för att beräkna den fasta årliga premien som föreslås i LIF:s ersättningsmodell, se avsnittet Principerna för ersättningsmodeller. I denna bilaga analyseras förutsättningarna för att testa LIF:s modell för att beräkna värdet av antibiotika, och i texten kallas den för en kostnadsnyttomodell för att särskilja den från ersättningsmodellen. Modellen är framtagen av LIF i samarbete med flera läkemedelsbolag. Den har testats med ett exempel för antibiotika mot infektioner orsakade av ESBL-bildande bakterier, vilket redovisas i bilaga 2.

Metod

LIF använder en beslutsträdsmodell för att beräkna värdet av att ha en fungerande antibiotika tillgänglig, givet en specifik resistenssituation, se figur 7. I denna kostnadsnyttomodell utgår man från att behandling med den utvärderade antibiotikan är sista linjens behandling och att det därmed inte finns några andra antibiotika tillgängliga för behandling av resistenstypen/erna. LIF har skapat en generisk modell för att beräkna värdet av att ha nya essentiella antibiotika tillgängliga. Värdet beräknas genom att det aggregerade antalet vunna QALY multipliceras med en definierad betalningsvilja per QALY. Resultatet av detta är tänkt att ligga till grund för den årliga fasta kostnad som diskuteras i avsnittet Principer för ersättningsmodellen.

Figur 7. LIF:s beslutsträdsmodell



I figur 7 visas strukturen på beslutsträdsmodellen där armarna för behandling och jämförelsealternativ är lika. I modellen syftar behandling till en situation där det finns en ny effektiv antibiotika tillgängligt medan jämförelsealternativet är en situation där patienten får bästa möjliga omvårdnad utan aktiv antibiotikabehandling. I armen för jämförelsealternativet antar LIF att

överlevnaden bland individer som endast får bästa möjliga omvårdnad är väldigt låg och de har därför valt att strecka och gråmarkera den linjen.

I modellen finns möjligheten att lägga in en alternativ behandling som anges som sista utvägen, vilket till exempel kan vara amputation. I LIF:s exempel förekommer detta enbart för MRSA-infektion, medan det i exemplet för ESBL inte finns någon sista utväg om antibiotikan inte fungerar eller finns tillgänglig. Detta innebär, i exemplet för ESBL (se bilaga 2), att sannolikheten för att dö är mycket hög när det saknas effektivt antibiotika eller när den behandlade individen inte svarar på antibiotikabehandlingen på ett tillfredställande sätt.

Parametrar

De parametrar som anges i LIF:s modell är i huvudsak baserade på antaganden gjorda av kliniska experter. Tanken enligt LIF är att modellen ska anpassas till det antibiotika som utvärderas, genom att programmera modellen med säkrare data från studier för respektive antibiotika när modellen körs på riktigt.

Effekter

Alla hälsostadier i modellen, det vill säga *infektion, ingen behandling* och *intervention som sista utväg* leder till tillfrisknande eller död under det första året för respektive kohort. Påverkan på livskvalitet och kostnader skiljer sig åt beroende på om individen tillfrisknar direkt efter antibiotikabehandlingen eller om hen tillfrisknar efter en alternativ behandling som en sista utväg. En cykel motsvarar en kohorts kvarvarande livstid efter inträde i modellen. I modellen antas även att ingen reinfektion kan ske.

LIF har i sin modell antagit en mycket låg överlevnad bland individer som inte får den nya antibiotikabehandlingen men parametrarna är justerbara när modellen körs för respektive resistenstyp. Eftersom det saknas säker data i just detta fall är sannolikheten för de olika hälsostadierna i huvudsak skattade av kliniska experter. LIF har därtill antagit att antibiotikans effekt minskar med 0,45 procent årligen, för att försöka ta hänsyn till en eventuell resistensutveckling mot den nya antibiotikan. Den minskade effekten ses redan i den andra cykeln efter introduktion av antibiotikan, vilket innebär att effekten för kohort två är lägre än vad den var för den första kohorten i modellen.

Populationsstorlek

Modellen inkluderar 10 årskohorter, vilket innebär att för varje år, under tio år, tillkommer en ny kohort med individer som har infekterats. Infektionen inträffar år ett för varje kohort. För samtliga kohorter har LIF antagit en genomsnittlig ålder och könsfördelning, som är densamma i alla kohorter, för att kunna beräkna hur många år efter infektion en individ i genomsnitt överlever.

Eftersom modellen är utformad för att användas på nya antibiotika är osäkerheten stor kring storleken på inflödet av individer som har infekterats av multiresistenta bakterier, för vilka det annars inte finns någon fungerande behandling. LIF har

därför utifrån klinisk expertis försökt skatta incidensen i modellen för respektive år och resistenstyp.

Tidshorisont

Modellen utgår från ett livstidsperspektiv, vilket innebär att den totala tidshorisonten sträcker sig från år ett då första kohorten kommer in i modellen till det år då den tionde kohorten har uppnått genomsnittlig livslängd. Data för överlevnad baseras på SCB-data där överlevnad beräknas per åldersgrupp och kön och motsvarar därmed ett genomsnitt i hela befolkningen.

Både kostnader och livskvalitet har diskonterats med tre procent årligen i enlighet med rådande rekommendationer.

Samhällsperspektiv

Modellen har ett samhällsperspektiv vilket innebär att analysen omfattar både direkta kostnader, främst i form av vårdkostnader, och indirekta kostnader, i form av produktionsbortfall. Produktionsförlusten räknas enbart för den tid som en individ är inlagd på sjukhus till följd av en infektion eller för att få alternativ behandling som en sista utväg.

Livskvalitet

Analysen tar också hänsyn till förlorad livskvalitet för både den infekterade individen och för en anhörig. Livskvalitetsvikter är tagna från litteraturen och har kopplats till varje hälsostadie i modellen. För individer som tillfrisknar efter infektion har LIF använt en åldersberoende livskvalitet som ska motsvara genomsnittlig livskvalitet i befolkningen för den åldersgruppen. För anhöriga har antagits en livskvalitetsminskning både vid infektion och när amputation är aktuellt.

Kostnader

Modellen tar hänsyn till direkta kostnader som uppstår kring den vårdkonsumtion som respektive hälsostadie kräver och till de indirekta kostnader som uppstår till följd av produktionsförlust. Kostnader för vård är i huvudsak hämtade från Södra Regionvårdsnämndens prislista (25) och från referenspriser för DRG-grupper i Socialstyrelsens patientregister (26). Vårdtiden, och därmed kostnaden för resursutnyttjande och produktionsbortfall, skiljer sig mellan aktiv behandling och jämförelsealternativet. Kostnaderna för produktionsbortfall är beräknade utifrån humankapitalmetoden, vilket innebär att kostnaden för varje förlorad arbetsdag motsvarar den genomsnittliga lönen för en arbetad dag enligt SCB:s lönestatistik. Kostnaden för antibiotikan ingår inte i modellen eftersom den är utformad för att beräkna värdet av tillgänglighet till nya essentiella antibiotika av särskilt medicinskt värde, och de genomgår inte den vanliga utvärderingen för prissättning.

Modellen är programmerad för att kunna ta hänsyn till långsiktiga kostnader efter infektionen, till exempel ökade vårdkostnader eller ökat produktionsbortfall som inte skulle ha uppstått utan infektionen. Dock tas inte hänsyn till detta i de två exempel som LIF använt i sin framställning, troligtvis eftersom data är osäker.

Resultatdel

I resultatdelen har differensen mellan aktiv behandling och jämförelsealternativet beräknats för följande effektmått:

- kostnad
- QALY
- antalet sista utvägen-behandlingar
- antal dödsfall
- antal vård dagar.

I beräkningarna av värdet av att ha en ny antibiotika tillgänglig används dock enbart antalet vunna QALY. Dessa multipliceras med en definierad betalningsvilja för att få det totala värdet för samhället av att ha en ny antibiotika av särskilt medicinskt värde tillgänglig. Den betalningsvilja som LIF hänvisar till är 655 000 kronor per QALY och beloppet kommer från en studie från 1992 där värdet av ett statistiskt liv har räknats om till värdet av ett kvalitetsjusterat levnadsår (21).

Känslighetsanalyser

Många av de parametrar som används i modellen är mycket osäkra och LIF har därför gjort känslighetsanalyser på flera av dem. Modellen är på förhand programmerad för att göra en deterministisk känslighetsanalys där en parameter åt gången skiftas 25 procent upp eller ner från antagandet i grundanalysen, och de parametrar som har störst påverkan presenteras i ett tornadodiagram. Procentsatsen i känslighetsanalysen kan enkelt varieras. Känslighetsanalysen visar att osäkerheten kring flera parametrar har stor påverkan på antalet vunna QALY.

Bilaga 2. Tillämpning av LIF:s modell

I denna bilaga presenteras en tillämpning av LIF:s modell. Vi har valt att fokusera på ESBL och då specifikt ESBL med karbapenemresistens (ESBL-CARBA) eftersom resistensläget för MRSA inte är lika allvarligt i Sverige som det är för ESBL. LIF har i sin rapport presenterat antaganden för ESBL, varför resultaten kan skilja sig åt något. Modellstrukturen följer LIF:s och vi redogör här för de olika resultat som modellen ger med grundantaganden från LIF:s rapport respektive med alternativa antaganden som Folkhälsomyndigheten bedömer som mer relevanta. I tabell 2 presenteras antaganden för de parametrar som används i modellen.

Tabell 2. Parametrar till modell

	LIF		Folkhälsomyndigheten	
	Med ny antibiotika	Utan ny antibiotika	Med ny antibiotika	Utan ny antibiotika
Resursanvändning				
Genomsnittsålder	60 ^a		51 ^c	
Könsfördelning (män)	36,25 % ^b		36,70 % ^d	
Längd på infektion (dagar)	7 ^a	14 ^a	6,7 ^e	14,76 ^e
Andel framgångsrik behandling	95 % ^a	5 % ^a	80 ^f	60 ^f
Årlig avtagande effekt av antibiotika	0,45 % ^a	–	0,45 % ^a	–
Vård dygn	7 ^a	14 ^a	6,7 ^g	14,76 ^g
- varav IVA			50 % ^a	50 % ^a
<i>Antal labbtester/dygn</i>				
ASAT, ALAT, bilirubin, GT	5 ^a	10 ^a	– ^h	– ^h
MRSA, påvisning	2 ^a	5 ^a	– ^h	– ^h
Produktionsbortfall				
Vid infektion	7 ^a	14 ^a	6,7 ^g	14,76 ^g

a: Antagande av kliniska experter, b: Material från LIF, c: FO HM, Barbro Mäkitalo augusti 2016 (median), d: (27), e: (28), f: (8, 29-34), g: Antagit samma som längd på infektion, h: Antar att denna kostnad faller under kostnaden per vård dygn, eftersom skattningar av antalet tester är väldigt osäkra.

Folkhälsomyndighetens antaganden för parametrarna *effekt vid utebliven behandling* och *genomsnittlig ålder i populationen* skiljer sig tydligt åt från LIF:s antaganden. Dessa båda parametrar har också stor påverkan på resultatet för antalet vunna QALY, vilket ses i tabell 3. Kostnadsbesparingarna blir större trots färre vunna QALY, vilket beror på att Folkhälsomyndigheten antar att populationen, oavsett behandlingsform, vårdas på intensivvårdsavdelning vilket är dyrare än vård på en vanlig infektionsklinik.

Tabell 3. Resultat från modellen baserat på LIF:s alternativt Folkhälsomyndighetens grundantagande

	LIF:s antagande	FOHM:s antaganden
Totala kostnader	-20 394 855	-27 594 072
Antal vunna QALY	2 965	702
Antal dödsfall	-273	-50
Antal dagar med sjukfrånvaro	-2 198	-2 327
Antal dagar på sjukhus	-2 198	-2 327

Eftersom modellen bygger på flera antaganden som är mycket osäkra har vi gjort en deterministisk känslighetsanalys, där en parameter varieras åt gången. I tabell 4 redovisas den procentuella påverkan av att variera parametrar för genomsnittlig ålder och effekt med 25 procent upp eller ner, samt ytterligare några parametrar där FOHM:s antagande skiljer sig från LIF:s. Känslighetsanalysen är gjord med avseende på antalet vunna QALY.

Tabell 4. Känslighetsanalys för antalet vunna QALY - förändring mot grundanalys givet förändring i en parameter åt gången

	LIF:s antaganden		FOHM:s antaganden	
	+25 %	-25 %	+25 %	-25 %
Genomsnittsålder för incident individ	-58 %	39 %	-42 %	22 %
Effekt vid behandling <u>med</u> ny antibiotika	1 %	-1 %	28 %	-29 %
Effekt vid behandling <u>utan</u> ny antibiotika	-27 %	6 %	-58 %	58 %
Överlevnad 5 år		-65 %		-72 %
Överlevnad 10 år		-40 %		-52 %
Antal kohorter i modellen = 4 (jmf. 10) (Avtalstid 4 år)		-89 %		-78 %
Antal kohorter i modellen = 6 (jmf. 10) (Avtalstid 6 år)		-71 %		-56 %

Tabell 4 visar resultat av en förändring med 25 procents ökning respektive minskning av grundantagandet för genomsnittsålder i LIF:s modell, och det framgår att antalet vunna QALY minskar med 58 procent respektive ökar med 39 procent. Detta visar att osäkerheten kring antalet vunna QALY är stor vid variation av genomsnittlig ålder i populationen, och detsamma gäller med FOHM:s antagande. Antalet vunna QALY påverkas också mycket av antaganden kring hur länge individerna överlever efter välbehandlad infektion eller hur många kohorter som ska tas hänsyn till i modellen.

Sammantaget visar tillämpningen av LIF:s modell att spridningen av antalet vunna QALY är stor beroende på vilka antaganden som används.

Denna rapport är en återrapportering av regeringsuppdraget *Precisering av uppdraget angående tillgänglighet till antibiotika*. I rapporten analyseras förutsättningar för att testa Läkemedelsindustriföreningens förslag på ersättningsmodell för nya essentiella antibiotika.

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

Vår vision är en folkhälsa som stärker samhällets utveckling.



Folkhälsomyndigheten

Solna Nobels väg 18, SE-171 82 Solna Östersund Forskarens väg 3, SE-831 40 Östersund.

www.folkhalsomyndigheten.se