



De forskande
läkemedelsföretagen

Lifs handlingsplan mot antibiotikaresistens

REMISSVERSION 13 DECEMBER 2021



Innehållsförteckning

Bakgrund	2
Hotet från antibiotikaresistens	3
Den svenska situationen	5
Svensk forskning och innovation kring antibiotikaresistens	5
Sveriges framgångsrika arbete bör användas för internationellt ledarskap	6
Arbetet mot antibiotikaresistens – en bred fråga	7
Läkemedelsföretagens roll	8
Tillhandahållande av befintliga antibiotika	8
Tillverkning av antibiotika	9
Utveckling av nya antibiotika	10
<i>Push respektive pull-mekanismer</i>	11
<i>Pre-klinisk utveckling</i>	12
<i>Kliniska läkemedelsprövningar av antibiotika</i>	12
Avsaknad av affärsmodell	13
Transferable exclusivity extension (TEE)	15
En kombinerad push- och pull-modell	15
Sveriges roll under de kommande åren	15
Lifs målbild	16
Lifs huvudsakliga fokusområden	17
Vad önskar vi från andra	17



Lifs handlingsplan mot antibiotikaresistens

För att säkerställa en modern hälso- och sjukvård och lyfta Sveriges möjlighet att vara ett globalt föregångsland i arbetet mot antimikrobiell resistens (AMR) sammanställer Lif – de forskande läkemedelsföretagen här vår syn på vilka möjligheter som finns och åtgärder som vi ser behövs för att hantera och bromsa resistensutvecklingen.

Bakgrund

Handlingsplanen beskriver de forskande läkemedelsföretagens perspektiv på befintliga och ytterligare åtgärder som behövs för att genom effektiv infektionskontroll säkerställa en modern hälso- och sjukvård. Vi vill lyfta fram det svenska arbetet inom AMR, lyfta möjligheten för Sverige att vara ett globalt föregångsland och etablera Sverige som en testmarknad för nya initiativ. Vi gör detta utifrån förhoppningen om att sådana initiativ skalas upp till europeisk och global nivå och kan bidra till att minska resistensutvecklingen, säkra tillgången till existerande antibiotika och utveckla nya effektiva antibiotika.

Lif remitterar detta första utkast till handlingsplan med förhoppningen om att få värdefulla synpunkter från övriga aktörer. På så sätt vill vi få en fördjupad förståelse för andra intressenters perspektiv, vilket ökar våra egna möjligheter att arbeta framåt på ett sätt som är till faktisk nytta.

Antimikrobiell resistens (AMR)

Förmåga hos mikroorganismer att bli resistenta mot antimikrobiella medel som de tidigare varit känsliga för. AMR är en konsekvens av genetisk mutation och naturlig selektion. Den naturliga selektionen gynnas av användandet av antibiotika eller andra antimikrobiella läkemedel. Resistens hos mikroorganismer leder till att läkemedlen blir verkningslösa vid behandling av infektioner orsakade av resistenta bakterier.

Att bakterier eller andra mikrober utvecklar resistens mot antimikrobiella läkemedel vilket leder till att infektioner blir svåra att behandla är enligt Världshälsoorganisationen (WHO) ett av de största hoten mot den globala folkhälsan. Varje år beräknas cirka 700 000 människor dö till följd av resistenta infektioner och detta antal befaras kunna öka till cirka 10 miljoner dödsfall år 2050. Det är 1,8 miljoner fler som befaras dö till följd av antibiotikaresistens än vad som idag dör av



cancer. Utmaningarna för att förhindra dessa dödsfall är flera och varje aktör måste bidra med sin del av lösningen.

De forskande läkemedelsföretagens viktigaste bidrag är att utveckla nya effektiva antimikrobiella läkemedel och vacciner vilka är en förutsättning för en stor del av dagens hälso- och sjukvård: det handlar om allt från behandling av vanliga infektioner till förebyggande inför kirurgiska ingrepp och organtransplantationer. Tillgången till fungerande antibiotika är helt enkelt grundläggande för den fortsatta utvecklingen av den moderna hälso- och sjukvården.

Återkommande beskrivs att de forskande läkemedelsföretagen har lämnat infektionsområdet av kommersiella skäl. Detta är en alltför enkel beskrivning. Det stämmer att antalet företag som utvecklar antimikrobiella läkemedel har minskat men det viktiga är att förstå varför. Huvudorsakerna är att det är vetenskapligt svårt att hitta nya mekanismer för antibiotika, att utvecklingen av dessa läkemedel i vissa delar är mer komplicerad än för andra läkemedel samt att nuvarande affärsmodell inte fungerar eftersom nya antibiotika helst inte ska användas förrän det är absolut nödvändigt. Något som är riktigt alarmerande är att mindre företag som faktiskt lyckats utveckla och få nya antibiotika godkända, sedan gått i konkurs på grund av de svåra kommersiella förutsättningarna.

Det saknas inte initiativ inom området – vilket beskrivs nedan – och covid-19-pandemin visar att vi gemensamt kan kraftsamla när hotet blir tillräckligt tydligt. Det har särskilt demonstrerats genom det snabba och framgångsrika utvecklandet av covid-19-vaccinerna. Med denna handlingsplan hoppas Lif kunna bidra till att göra hotbilden tydligare men också att beskriva en väg framåt för att adressera utmaningen vad gäller antibiotikaresistens.

Vår utgångspunkt är att det finns mycket att göra för alla aktörer. Många gånger behövs globala initiativ och insatser men det är inte ett acceptabelt skäl för att inte agera lokalt här i Sverige. Lif är övertygade om att en stark svensk position på området kan användas ännu mer för att inspirera andra länder. Det svenska fackförbundet TCO:s märkning av bildskärmar är ett sådant tydligt exempel. Idag är "TCO certified" en internationell hållbarhetscertifiering.

Inom antibiotikaområdet är det de svenska erfarenheterna från en minskad användning av antibiotika inom djurhållningen och STRAMA:s arbete som har rönt störst internationell uppmärksamhet. Lif ser att Sverige på liknande sätt kan utveckla en hållbar affärsmodell som främjar utvecklingen av nya antibiotika, samt skapa incitament inom den offentliga upphandlingen och inom läkemedelsförmånssystemet som styr användningen mot antibiotika som har framställts med så liten miljöpåverkan som möjligt.

Det svenska ordförandeskapet i EU under första halvåret 2023 är ett givet tillfälle som måste användas för att visa upp de samlade svenska erfarenheterna och skapa förutsättningar för ett ökat globalt samarbete för att hantera hotet från antibiotikaresistensen.

Hotet från antibiotikaresistens

Covid-19-pandemin visar på ett övertydligt sätt betydelsen av en tydlig hotbild för att åstadkomma förändring. Många har redan pekat på vikten av att hotet från antibiotikaresistens blir lika tydligt. Paralleller dras mellan antibiotikaresistens och klimathotet eftersom båda områdena är ödesfrågor med förödande konsekvenser, men vars effekt inte har samma akuta karaktär som Coronapandemin.



Att antibiotikaresistens ökar risken för att dö i bakteriella infektioner är lätt att förstå men att antibiotikaresistensen även ökar risken för att dö i andra sjukdomar är inte lika självklart. Det är lätt att glömma bort att antibiotika är en förutsättning för att bedriva en modern hälso- och sjukvård. Vården är beroende av fungerande antibiotika för att överhuvudtaget kunna operera människor, behandla svårt cancersjuka eller ge vård till för tidigt födda barn. Ytterligare en utmaning är att nya avancerade läkemedel, såsom gen- och cellterapi, riskerar att inte kunna nyttjas utan säkerställd tillgång till effektiva antibiotika. Antibiotikaresistens är därför en ödesfråga för den fortsatta utvecklingen och en basal förutsättning för den moderna hälso- och sjukvården. Därmed är det också den absolut viktigaste läkemedelsfrågan. Lif kommer att göra allt vi kan för att bidra till att tydliggöra hotet från antibiotikaresistens och vidta konkreta åtgärder på de områden där vi kan bidra.

Det är oklart hur den samlade antibiotikaanvändningen idag sker, men att antibiotika är en förutsättning för en modern hälso- och sjukvård och har en viktig roll att fylla som profylax råder det inget tvivel om.

Lif ser behovet av en kartläggning över antibiotikaanvändningen på sjukhus för att öka förståelsen för vilka konsekvenser antibiotikaresistensen kommer att ha på hälso- och sjukvården praktiska förutsättningar att bedriva en effektiv och patientsäker vård.

Antibiotika – en hörnsten i modern sjukhusvård

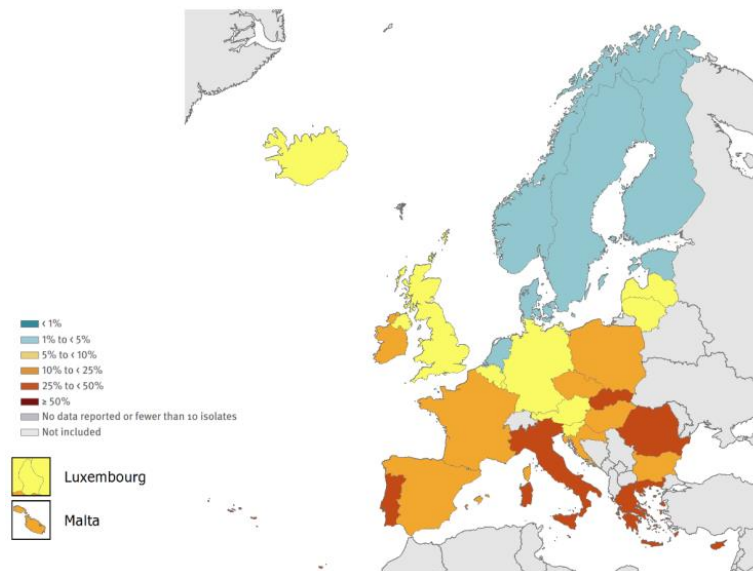
- **Kirurgi** – I samband med ett kirurgiskt ingrepp används antibiotikaprofylax för att minska risken för postoperativa infektioner. Det minskar i många fall risken för infektion: från 20–30 % utan profylax till ca 5 % med profylax.
- **Organtransplantationer** – Vid en organtransplantation dämpas kroppens immunförsvar för att kroppen ska vara mottaglig för det nya organet, vilket gör att patienten blir mer känslig för infektioner. Antibiotika är därför en förutsättning för att kunna utföra organtransplantationer som räddar liv. Tillgången till lämpliga antibiotika vid sådana ingrepp är central.
- **Cancer** – För många cancerbehandlingar kan tillgång till fungerande antibiotika vara en fråga om liv och död. Vid cancerbehandling slås immunförsvaret ut vilket leder till att patienter blir infektionskänsliga. En studie har visat att nära en tiondel av alla dödsfall hos cancerpatienter orsakas av svår sepsis och Cancerfonden lyfter antibiotikaresistens som en av sina viktigaste framtidsfrågor.
- **Neonatal vård** – Antibiotika är en förutsättning för en säker förlossningsvård. Grupp B-streptokocker (GBS) är idag den vanligaste orsaken till tidigt debuterande bakteriell infektion hos nyfödda barn. Bakterierna sprids i samband med förlossningen och antibiotikaprofylax är viktigt för att förhindra infektion och ges till kvinnor vid förtidsbörd samt vid andra riskfaktorer. Idag drabbas 2–4 av 1000 nyfödda barn av neonatal sepsis där den vanligaste orsaken är GBS. Utan tillgång till effektiva antibiotika riskerar den siffran att bli betydligt högre. I en internationell enkät till mer än 400 barnläkare svarade 54 % att de såg antibiotikaresistensen som den viktigaste dödsorsaken vid sepsis hos nyfödda.

Den svenska situationen

En svensk utmaning i att tydliggöra hotet från antibiotikaresistensen är att vi har ett av världens mest gynnsamma resistenslägen. Därför är det lätt att slå sig till ro och tänka att antibiotikaresistens främst är ett hot i andra länder. Det fördelaktiga läget är dock inte något vi har fått gratis utan är resultatet av ett framsynt och uthålligt arbete under många år.

Sverige kan vara stolt över det arbete som nätverket STRAMA har gjort och uthålligt fortsätter att upprätthålla. Det har bidragit till att vår resistenssituation är bättre än i de flesta andra länder. STRAMA bildades i början av 1990-talet som ett nationellt och regionalt nätverk med en bred variation av olika aktörer. De verkar multidisciplinärt för ett enda mål: att bevara möjligheten till effektiv behandling av bakteriella infektioner. Nätverket säkerställer att antibiotika används på ett korrekt sätt genom bland annat kompetensutveckling av hälso- och sjukvårdens personal samt en kontinuerlig uppföljning av antibiotikaförskrivningen.

Antibiotikaanvändningen i Sverige är låg internationellt sett och användningen har tydligt sjunkit sedan etableringen av STRAMA. Sverige har sedan 2009 ett nationellt mål om en förskrivning om mindre än 250 antibiotikarecept per 1000 invånare och år. Det har visat sig svårt att nå detta mål. Uppföljningen fram till 2019 visade att det nationella genomsnittet för antibiotikaförskrivning till människor uppgick till 285 antibiotikarecept per 1000 invånare och år. Endast en region nådde det uppsatta målet, med 236 antibiotikarecept. Pandemin har dock bidragit till att 19 av 21 regioner kunnat nå målnivån och det nationella genomsnittet uppgick år 2020 till 237 recept per 1000 invånare.



Sverige har ett gynnsamt läge jämfört med övriga länder i Europa gällande MRSA (andel MRSA av invasiva isolat av *Staphylococcus aureus*). Källa: EARS-Net 2019.

Svensk forskning och innovation kring antibiotikaresistens

Vetenskapsrådet ansvarar för ett tioårigt nationellt forskningsprogram om antibiotikaresistens.

Forskningsprogrammet har ett brett, tvärvetenskapligt och tvärsektorielt perspektiv. All forskning som berör antibiotikaresistens – både grundforskning och mer verksamhetsnära forskning – kan



få stöd. Exempel är forskning om nya antibiotika, om diagnostiska metoder eller om hur smittspridning begränsas och vårdrelaterade infektioner minskas.

En rad viktiga forsknings- och innovationsmiljöer som på olika sätt adresserar AMR-utmaningen finns etablerade i Sverige. Miljöerna har byggts upp med bland annat stöd från Vinnova och Vetenskapsrådet, men även med finansiering från Innovative Medicines Initiative (IMI), en offentlig-privat samverkan mellan EU-kommissionen och den europeiska läkemedelsindustriföreningen EFPIA.

Exempel på innovationsmiljöer där Lif antingen direkt eller indirekt medverkar är PLATINEA, en samverkansplattform med syfte att förbättra tillgängligheten och användningen av antibiotika och ENABLE-2, en plattform för antibiotikautveckling som bygger vidare på den infrastruktur för så kallad pipeline-koordinering som skapades genom ENABLE. Ursprungligen utvecklades den inom (IMI).

Genom centrumbildningar vid universiteten, exempelvis UAC (Uppsala Antibiotic Center - en samverkan mellan Uppsala universitet och Sveriges Lantbruksuniversitet) och CARE (Centrum för antibiotikaforskning vid Göteborgs universitet) säkerställs samverkan över vetenskapsområden. Kampen mot antibiotikaresistens är i allra högsta grad multidisciplinär.

Användning av antibiotika till djur

I handlingsplanen fokuserar Lif på människors användning av antibiotika men antibiotikaanvändningen till djur är i vissa delar av världen av än större vikt för resistensutvecklingen.

Den svenska hanteringen är mycket framstående i ett internationellt perspektiv. Redan år 1986 förbjöd Sverige tillsats av antibiotika till djur i tillväxtsyfte och 20 år senare införde EU ett liknande förbud. I de flesta länder ges upp mot 90 procent av all antibiotika till djur som tillsats i foder eller vatten. I Sverige är den siffran drygt 10 procent.

*Trots ett flertal internationella initiativ, däribland WHO:s globala handlingsplan som uppmanar länder att införa nationella regelsystem, är antibiotika till djur ett växande problem världen över. Förebyggande åtgärder, däribland vacciner, har dock spelat en avgörande roll för att minska bruket. **Det är ett område där Lif ser att det finns mycket att lära för att ytterligare minska antibiotikaanvändningen till människor.***

Sveriges framgångsrika arbete bör användas för internationellt ledarskap

Att arbetet mot antibiotikaresistens behöver vara brett och omfattande framgår också tydligt av den svenska nationella strategin för arbetet mot antibiotikaresistens. Strategin omfattar sju mål varav flera betonar vikten av ökad kunskap och förebyggande åtgärder, där övervakning är centralt.

De två mål i strategin som Lif främst fokuserar på är *ansvarsfull användning av antibiotika* och *ledarskap inom EU och internationellt samarbete*. Antibiotika ska – liksom alla andra läkemedel – bara användas när de behövs och utifrån principen ”rätt behandling till rätt patient vid rätt tillfälle”. Sverige har länge varit ett föredöme kring ansvarsfull användning av antibiotika, främst

via STRAMA-arbetet. Sverige har också via såväl akademisk forskning som olika industriinitiativ tagit på sig ledartröjan internationellt vad gäller ansvarsfull tillverkning, med minskade utsläpp av antibiotika till miljön.

Även på politisk nivå har den svenska regeringen en framskjuten plats i det internationella arbetet, vilket bland annat illustreras av att Lena Hallengren har utsetts till vice-ordförande i FN:s Global Leaders Group (GLG) i kampen mot AMR.

Global Leaders Group on AMR

Mission Statement

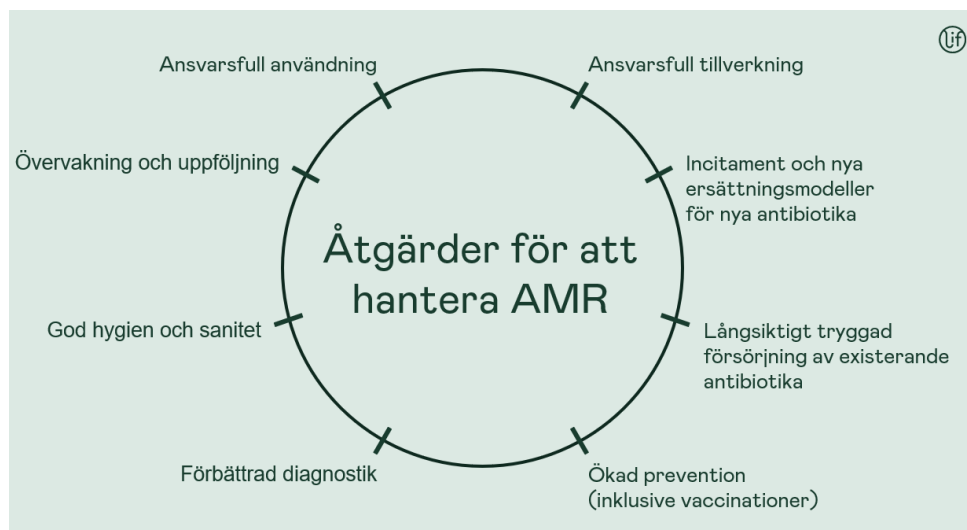
The Global Leaders Group (GLG) on Antimicrobial Resistance will collaborate globally with governments, agencies, civil society and the private sector through a One Health approach to advise on and advocate for political action for the mitigation of drug resistant infections through responsible and sustainable access to and use of antimicrobials.

Sveriges mycket gynnsamma läge och dedikerade, framgångsrika arbete mot antibiotikaresistens möjliggör för oss att ta ett större ansvar och axla rollen som internationellt föregångsland. Det svenska ordförandeskapet i EU under det första halvåret 2023 är ett tillfälle att positionera oss som ett land som driver på det globala engagemanget. Även om vi i dagsläget har ett gynnsamt resistensläge är det ingen garanti för att detta kommer att kvarstå. **Resistenta mikrober hindras inte av några landsgränser och Lif vill fortsätta trycka på att vi måste verka för ett starkare internationellt samarbete inom området.**

Arbetet mot antibiotikaresistens – en bred fråga

För att komma till rätta med antibiotikaresistensen behövs en mängd åtgärder för att minska infektionstrycket i samhället – och därmed behovet av antimikrobiella läkemedel. Åtgärder krävs också för att säkerställa en ansvarsfull användning när antibiotika verkligen behövs.

Hörnstenarna för en framgångsrik hantering av antibiotikaresistens omfattar god hygien och sanitet, övervakning och uppföljning av resistensläget, snabb och informativ diagnostik samt vaccinationer för att förebygga infektion och minska smittspridning. Covid-19-pandemin har på ett tydligt sätt visat betydelsen av flera av dessa verktyg. Åtgärderna för att begränsa smittspridningen har minskat det allmänna infektionstrycket, vilket minskat behovet av antibiotikabehandling och därmed risken för ytterligare resistensutveckling.





De esterande delarna av denna handlingsplan kommer i huvudsak att fokusera på de områden där de forskande läkemedelsföretagen kan bidra till att minska antibiotikaresistensen och öka tillgången till effektiva antibiotika. **Lif vill dock understryka att frågan är betydligt bredare än så och att arbetet mot antibiotikaresistens kräver en kraftsamling från flera aktörer.**

Läkemedelsföretagens roll

De forskande läkemedelsföretagens uppgift är att utveckla, tillverka och tillhandahålla läkemedel till nytta för patienter, hälso- och sjukvården och samhället i stort. I beskrivningen nedan börjar vi närmast patienten, det vill säga med tillhandahållandet, för att sedan backa bakåt i kedjan till utvecklingen via tillverkningen. De flesta antibiotika som förskrivs och används av patienter i hemmet är äldre läkemedel som ingår i det generiska utbytessystemet med periodens vara – PV-systemet. Det gäller också för antibiotika som används inom sjukhusvården, men det är dock inom sjukhusvården som de flesta nyare antibiotika används.

Tillhandahållande av befintliga antibiotika

Läkemedelsföretagen har under lång tid tillhandahållit breda sortiment av antibiotika i olika beredningsformer, styrkor, förpackningsstorlekar och smaker. Detta för att underlätta behandlingen av alla, från de yngsta till de äldsta, och anpassa mängden läkemedel till rådande behandlingsrekommendationer. Det finns få andra läkemedel där behovet av sortimentsbredd är lika stort. Att tillhandahålla en sådan bredd av väldigt billiga läkemedel som används under några dagars behandling, därtill helst sparsamt, är utmanande för företagen. Många ser därför löpande över sitt sortiment och olönsamma förpackningsstorlekar och/eller styrkor riskerar att tas bort från marknaden. Företagen kan ansöka om ett högre pris hos Tandvårds och läkemedelsförmånsverket (TLV) som kan bevilja en prishöjning om det går att visa att läkemedlet annars riskerar att försvinna från marknaden och det inte finns andra alternativ. Antalet exempel på myndighetsgodkända prishöjningar är dock begränsat.

PV-systemet fyller en mycket viktig funktion på den svenska läkemedelsmarknaden. Genom att främja konkurrens efter patentutgång skapas prispress vilket frigör resurser som kan användas för att erbjuda fler patienter läkemedelsbehandling och till att introducera nya läkemedel. Det bör dock diskuteras om antibiotika är en läkemedelsgrupp där det är eftersträvänsvärt att ha väldigt låga priser. Nackdelen är att tröskeln för att använda antibiotika då blir så låg att det motverkar den restriktiva användning av antibiotika som behövs för att minska resistensutvecklingen. Ett lågt pris på bredspektrum-antibiotika kan också göra det kortsiktigt ekonomiskt ointressant för hälso- och sjukvården att med nya förbättrade diagnostiska test, vilket är mer resurskrävande, fastställa vilken typ av bakterie som orsakar infektionen och därmed eventuellt kunna förskriva ett smalspektrum-antibiotika. Alltför låga priser minskar också företagens marginaler, vilket ökar risken för att olönsamma antibiotikaförpackningar inte längre kan tillhandahållas.

Det bör därför övervägas att ändra reglerna för antibiotika i PV-systemet utan att för den skull tillåta företagen att fritt sätta priserna på antibiotika. Detta kan till exempel ske genom högre takpriser. **Lif ser ett behov av en diskussion om principerna för prissättning av antibiotika.**

I den Vinnova-finansierade plattformen PLATINEA har alla svenska intressenter – inklusive Lif – kraftsamlat för att säkerställa fortsatt tillgång till äldre antibiotika på den svenska marknaden.



Bland annat har tio åtgärder identifierats och presenterats i en rad rapporter (tillgängliga på www.platinease.se):

PLATINEA:s presenterade åtgärder

1. Säkerhetslager (omsatta och centralt koordinerade)
2. Central koordinering (behov, prioritering, försörjning)
3. Integrerat datasystem (lagersaldo, prognoser, AI)
4. Norsk modell (premierar leveranssäkerhet/hållbarhet)
5. Volymfördelade upphandlingar (på flera leverantörer)
6. Höjda takpriser på periodens vara (öka leverantörer)
7. Fast årlig betalning för ej exklusiva antibiotika
8. Förenklad registrering äldre preparat (från utlandet)
9. Ordnad avregistrering (överlämning till ett annat läkemedelsföretag)
10. Nordiskt samarbete för inköp och produktion

Lif välkomnar att regeringen har givit Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), Folkhälsomyndigheten och Läkemedelsverket i uppdrag att vidta olika åtgärder för att förbättra tillgången till äldre antibiotika. Här torde flera av de förslag på åtgärder som tagits fram av PLATINEA kunna analyseras djupare och utvecklas vidare.

Uppdraget till myndigheterna är uppdelat i två delar. I den första delen ingår bland annat att analysera varför vissa antibiotika försvunnit från den svenska marknaden, och vilka antibiotika som riskerar att försvinna trots att det finns en efterfrågan och ett behov. I den andra delen ska myndigheterna sedan använda marknadsanalyserna för att utforma incitament som syftar till att behålla efterfrågade antibiotika på den svenska marknaden och återintroducera antibiotika som försvunnit.

Tillverkning av antibiotika

2007 uppmärksammade forskare utsläpp av läkemedelssubstanser, däribland antibiotika, från tillverkning i Indien. Den fortsatta forskningen under ledning av bland andra professor Joakim Larsson vid Göteborgs universitet visade att utsläppen utöver de direkta miljöeffekterna även potentiellt kan bidra till en ökad antibiotikaresistens. Sedan dess har mängder av initiativ tagits – av både läkemedelsföretagen och andra aktörer – för att hantera problemet.

Redan 2005 inledde Lif sitt samarbete med IVL Svenska Miljöinstitutet om miljöklassificering av läkemedelssubstanser på Fass.se. Där har tillgången till miljöinformation för antibiotikasubstanser alltsedan dess varit värdefull för de fortsatta initiativen för att begränsa miljöpåverkan från tillverkning av antibiotika.

På nationell nivå har Lif och andra aktörer under senare år fokuserat på hållbarhetskriterier i offentlig upphandling, med tyngdpunkten på utsläpp av aktiv substans (API) från tillverkning. De används nu i bland annat Sverige och Norge. **Framöver kommer Lif att verka för att hållbarhetskriterierna på ett tydligt och kvantitativt sätt avspeglas i vem som tilldelas**



kontraktet. Vi fortsätter också arbetet med att sprida kriterierna till andra länder som exempelvis Finland, Danmark och Storbritannien.

Sedan början av 2010-talet har Lif ansvarat för Nationella läkemedelsstrategins arbete med att utveckla en miljöbedömningsmodell för läkemedelsprodukter. Det har bland annat resulterat i en rapport från IVL Svenska Miljöinstitutet (*Reduce environmental impacts of pharmaceuticals along the value chain – Needs, requirements and use of product-specific environmental information by different actors and for different applications, 2020*) som beskriver hur miljöbelastningen kan bedömas under produktens livscykel. Lifs arbete låg redan 2013 till grund för det förslag om att införa en miljöpremie i PV-systemet som presenterades i Läkemedels- och apoteksutredningens betänkande *Ersättning vid läkemedelsskador och miljöhänsyn i läkemedelsförmånerna (SOU 2013:23)*. 2021 gav regeringen slutligen TLV i uppdrag att bedriva en treårig försöksverksamhet med miljöhänsyn i PV-systemet.

Lif anser att kriterierna i det fortsatta arbetet i så stor utsträckning som möjligt bör utgå från de kriterier som används vid offentlig upphandling i regionerna. Vi förespråkar även att antibiotika blir den första produktgruppen att inkluderas i försöksverksamheten.

Utöver olika former av incitament vid offentliga inköp och upphandling av antibiotika är det viktigt med lagstiftning som är miljömässigt relevant och ställer krav som är tekniskt möjliga och ekonomiskt rimliga att efterleva. Vissa intressenter förespråkar miljökrav i lagstiftningen för Good Manufacturing Practice (GMP, "god tillverkningssed"). Lif – liksom våra europeiska och internationella branschföreningar – anser dock att GMP ska ha full fokus på produktkvalitet, annars är risken att patientsäkerheten för de som använder de godkända läkemedlen får minskad relativ betydelse. Miljökrav i GMP kan över tid leda till krav på att även andra hållbarhetsaspekter – som mänskliga rättigheter, anti-korruption och utsläpp av växthusgaser – också ska in i lagstiftningen. Då riskerar de viktiga kraven på produktkvalitet att ytterligare spädas ut.

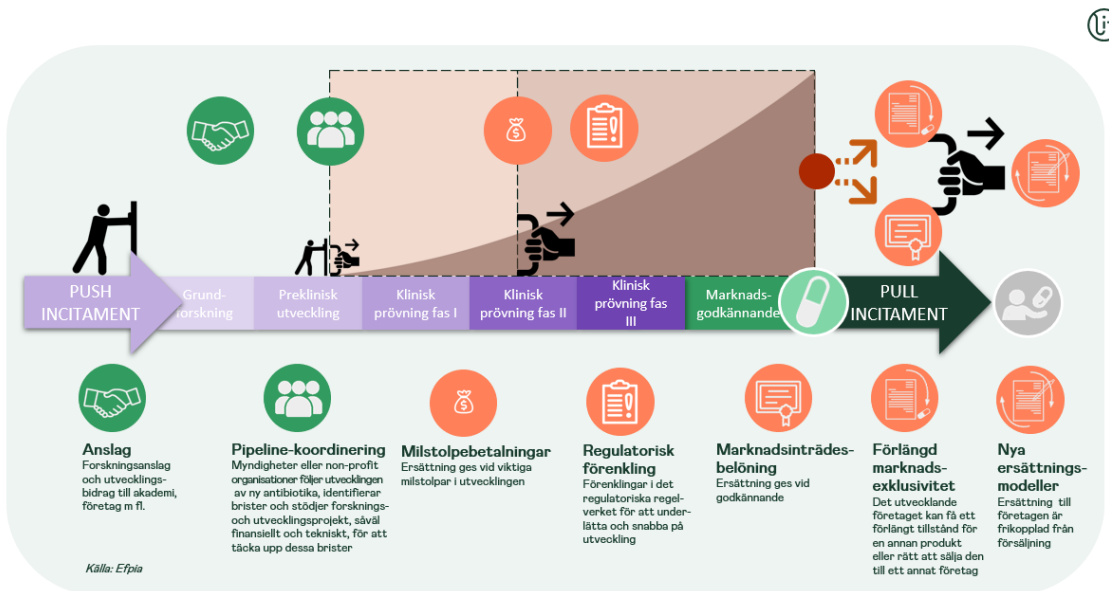
Lif anser därför att miljö- och andra hållbarhetskrav ska ställas i mer relevant lagstiftning, exempelvis Industrial Emissions Directive (IED) när det gäller utsläpp, och/eller internationellt erkända standarder. Läkemedelsföretagen önskar bidra till denna utveckling. Genom sitt arbete i AMR Industry Alliance och Inter-Association Initiative Pharmaceuticals In the Environment Task Force (IAI PIETF) har de utarbetat ett *Common Antibiotic Manufacturing Framework* för ansvarsfull tillverkning. Lif är med i dessa initiativ och verkar för att ramverket ska utvecklas till en accepterad standard som läkemedelsföretag kan certifieras emot.

Utveckling av nya antibiotika

Utveckling av nya antibiotika är utmanande av flera skäl – den är i vissa delar mer komplicerad än utvecklingen av andra läkemedel, det är vetenskapligt svårt att hitta nya mekanismer för antibiotika och nuvarande affärsmodell utmanas eftersom nya antibiotika helst inte ska användas förrän det är absolut nödvändigt.

Nya antibiotika kan antingen utvecklas genom att hitta nya substanser med liknande mekanism som de befintliga eller genom att identifiera nya mekanismer. För de flesta andra läkemedel ändras funktion och effekt inte över tid. Teoretiskt sett är det därför möjligt att nå en situation där den absoluta majoriteten av patienter kan få en effektiv behandling. För antibiotika är situationen en helt annan eftersom bakterierna mycket snabbt kan anpassa sig till förändrade förutsättningar. Det ställer unika krav på kontinuerlig utveckling av antibiotika.

Push respektive pull-mekanismer



Många av de insatser som görs internationellt för att få fram nya antibiotika är så kallade push-mekanismer, vilket betyder att det är insatser för att "putta fram" nya möjliga substanser och mekanismer som kan utgöra grund för fortsatt läkemedelsutveckling. Det handlar till stor del om forskningsfinansiering riktad till forskare inom akademien. Även den svenska regeringen investerar i push-mekanismer genom det nationella forskningsprogrammet för AMR och dess olika utlysningar. Utöver offentliga satsningar finns flera privata initiativ. Ett exempel värt att nämna är AMR Action Fund – en rad läkemedelsföretag som gått samman för att i samarbete med offentliga företrädare skapa en långsiktigt hållbar pipeline av antibiotikasubstanser.

För de forskande läkemedelsföretagen är det viktigt med AMR Action Fund och övriga "push-initiativ" eftersom de skapar uppslag för läkemedelsutveckling fram till ett nytt godkänt antibiotikum – vilket är läkemedelsföretagens specifika kompetens. Det är lätt att tänka att forskningen som leder fram till att en substans eller en ny mekanism är det avgörande steget för att få fler nya antibiotika men det är snarare det första steget på en lång utveckling för att ett nytt antibiotikum ska kunna godkännas och hamna som en färdig produkt på apotek och i hälso- och sjukvården.

När en ny substans eller mekanism är identifierad består den fortsatta utvecklingen, liksom för de flesta andra läkemedel, av en pre-klinisk del och en klinisk del. Under denna utvecklingsfas kommer de så kallade pull-mekanismerna att bli allt viktigare. De utgörs av ersättningar – helt eller delvis frikopplade ("fully" eller "partially delinked") från framtida försäljningsvolym – som garanteras till de företag som sätter ett nytt antibiotikum på marknaden.



Pre-klinisk utveckling

För att vara framgångsrik i den pre-kliniska utvecklingen krävs tillgång till en lång rad olika kompetenser inom exempelvis kemi, biokemi, farmakologi, formulering, läkemedelstillverkning och säkerhet. Tidigare fanns personer med sådana specifika kompetenser med relevans för antibiotikautveckling på många läkemedelsföretag. I takt med att färre läkemedelsföretag bedriver utveckling av antibiotika har denna kompetenspool minskat. Idag sker också en stor del av den tidiga läkemedelsutvecklingen i små och medelstora företag (SME-företag) och det är utmanande eller näst intill omöjligt för varje företag att själva täcka hela kompetensbehovet. Det är därför viktigt att den kompetens som finns samlas i funktioner som många företag kan ta del av. En sådan funktion – ofta kallad pipeline-koordinatorer – är ENABLE som ursprungligen utvecklades inom Innovative Medicine Initiative (IMI). Det är mycket glädjande att genom den fortsatta verksamheten i den infrastruktur som byggts upp runt ENABLE och Uppsala universitet via ENABLE-2 nu säkerställs genom fortsatt finansiering från Vetenskapsrådet.

Lif anser att den svenska regeringen och övriga aktörer kan spela en viktig roll globalt, inom EU och nationellt utifrån de erfarenheter som erhålls genom finansieringen av ENABLE-2.

Kliniska läkemedelsprövningar av antibiotika

När den pre-kliniska utvecklingen är klar finns det ett antibiotikum som i nästa steg kan ges till människor i den kliniska delen av läkemedelsutvecklingen. Den kliniska delen sker i flera steg och är en mycket stor del av den totala utvecklingen, både vad gäller tid och pengar. Utöver de allmänna utmaningarna med att bedriva de läkemedelsprövningar som ligger till grund för läkemedlets godkännande finns det för antibiotika särskilda svårigheter som är kopplade till de deltagande patienterna.

Nya antibiotika utvecklas främst med sikte på att kunna behandla patienter som har infekterats av resistent bakterier. Till att börja med innebär det att de kliniska läkemedelsprövningarna behöver genomföras där dessa patienter dyker upp vilket är näst intill omöjligt att förutsäga. Det utmanar det vanliga arbetssättet där specifika kliniker (sites) engageras i förväg och måste genomgå olika steg för att bli godkända. Patienter som infekterats med resistent bakterier är också ofta svårt sjuka eller döende, varför tiden för att genomföra all formalia som krävs vid kliniska läkemedelsprövningar är mycket pressad. Ofta har dessa patienter också redan behandlats med flera antibiotikum innan det blir aktuellt att inkludera dem i den kliniska prövningen, vilket är utmanande eftersom den kliniska läkemedelsprövningens så kallade inklusionskriterier ska formuleras i förväg. Det kan också göra tolkningen av resultaten komplicerad.

Idag godkänns läkemedel med specifika indikationer vilket är de sjukdomstillstånd som de får användas vid. En bakterie kan orsaka många olika infektionssjukdomar och för ett nytt antibiotikum behövs en klinisk läkemedelsprövning för var och en av dem. Det adderar ytterligare till de utmaningar som nämnts ovan.

Genomförandet av kliniska läkemedelsprövningar är väldigt standardiserade processer utifrån strikta protokoll. I en situation med mycket svårt sjuka eller döende patienter är det utmanande att strikt hålla sig till protokollet eftersom allt behöver göras för att rädda patientens liv.



Lif vill med denna handlingsplan belysa de olika utmaningar som de forskande läkemedelsföretagen står inför vid utveckling av nya antibiotika – varav kliniska läkemedelsprövningar inte minst är en av svårigheterna.

Avsaknad av affärsmodell

Vid ett godkännande från ansvariga myndigheter av ett nytt läkemedel kan läkemedlet börja användas på marknaden – och det är först då som läkemedelsföretaget får intäkter. Utveckling av läkemedel innebär en hög affärsrisk för läkemedelsföretag, där endast cirka ett av hundra läkemedel når ända fram till marknadsgodkännande. För att företagen ska ha förutsättningar för att investera i en sådan verksamhet krävs att ersättningen matchar risken och baseras på det medicinska värde som läkemedlet tillför jämfört med befintliga behandlingsmetoder. På så vis skapas ekonomiska incitament för läkemedelsföretag att utveckla läkemedel med ett högt medicinskt värde.

När det gäller utveckling av nya antibiotika fungerar inte samma logik. De nya produkterna ska helst "läsas in" för att minska risken att ny resistens uppstår och bara används när befintliga behandlingsalternativ är uttömda. Med rådande affärsmodell innebär det att företaget inte får någon intäkt. Det finns exempel på SME-företag som i detta skede gått i konkurs eller bytt till ett annat terapiområde, med konsekvensen att det antibiotikum som utvecklats inte längre tillgängliggörs. När det saknas ekonomiska incitament är det mycket få företag som är villiga att ta den ekonomiska risk som utvecklingen av nya antibiotika innebär.

Ytterligare utmaningar som företagen väger in i sina investeringsbeslut är risken för en snabb resistensutveckling om det nya läkemedlet används på fel sätt, eftersom den fortsatta användningen då starkt begränsas eller upphör helt.

En ytterligare utmaning när det gäller affärsmodellen är att antibiotika – till skillnad från många andra läkemedel - i de flesta fall används under mycket korta behandlingstider. Detta minskar företagets möjlighet till intäkter och verkar avskräckande.

Samtliga aktörer har identifierat utmaningen med att skapa ekonomiska incitament och en fungerande affärsmodell för antibiotika. Det finns konsensus om att ovan nämnda push-mekanismer behöver kompletteras med så kallade pull-mekanismer. Det finns dock ingen samsyn kring hur de ska utformas. Pull-mekanismerna behöver vara tillräckligt starka för att kunna "dra" läkemedlet genom den pre-kliniska och kliniska utvecklingen fram till ett marknadsgodkännande och samtidigt vara acceptabla för de offentliga betalarna.



Det finns också konsensus om att företagens ersättning i en pull-mekanism inte ska vara kopplad till användningen/försäljningen av läkemedlet, det vill säga den ska vara *de-linked*. Detta eftersom en koppling till användning riskerar att driva resistensutveckling. Det finns vissa huvudtyper av pull-mekanismer som föreslagits men extremt få har prövats i realiteten.

Pull-mekanismer

Market entry reward (MER): Företaget som har tagit det nya antimikrobiella läkemedlet till marknaden får en ekonomisk belöning vid marknadsgodkännande.

Transferable exclusivity extension (TEE): Ett incitament som ger det företag som har utvecklat ett nytt godkänt antimikrobiellt läkemedel en patentförlängning.

Patentförlängningen ska kunna appliceras på ett annat, redan befintligt, läkemedel i innovatörens portfölj eller överlåtas till ett annat företag. TEE ges på engångsbasis vid marknadstillträdet och är tänkt att ge upp till 12 månaders förlängning av patentskyddet.

Prenumerationsmodell: En fast årlig ekonomisk ersättning betalas ut till läkemedelsföretag med ett antibiotikum som anses högprioriterat/essentiellt.

När det kommer till att pröva pull-mekanismer har Sverige för närvarande en globalt uppmärksammas roll tillsammans med bland annat Storbritannien och USA. Regeringen har gett Folkhälsomyndigheten i uppdrag att genomföra en pilot som prövar en ersättningsmodell för att företagen ska säkerställa tillgång till så kallad spetsantibiotika i Sverige. Lif har bidragit till tillkomsten av denna pilot genom det utvecklingsarbete vi bedrev redan i mitten av 2010-talet. Arbetet med att utveckla och pröva olika pull-mekanismer och ersättningsmodeller för att säkra tillgänglighet är komplext och omfattande och varje steg är viktigt eftersom det ger ny kunskap om vad som fungerar. Den svenska piloten är ett viktigt sådant steg, som också uppmärksammas inom EU. För att driva på utvecklingen av nya antibiotika och säkerställa tillgänglighet på olika marknader kommer en rad modeller och mekanismer sannolikt behöva kombineras.

Viktigt att påtala är att huvudsyftet med den ersättningsmodell som testas i Folkhälsomyndighetens pilot är att säkerställa tillgänglighet till redan färdigutvecklade antibiotika på den svenska marknaden – således är det inte formellt en pull-mekanism för att driva fram nya produkter. Men om flera länder inför motsvarande garanterade ersättningar för tillgängliggörande av antibiotika uppstår en fungerande marknadsmodell som i kombination med "riktiga" pull-mekanismer skapar kommersiellt rimliga villkor för såväl utveckling som tillgängliggörande av nya antibiotika. Nästa steg i den svenska piloten bör vara att utveckla en värdebaserad ersättning som kan ersätta den nuvarande budgetbaserade ersättningen på 4 MSEK oberoende av försåld mängd.

De ersättningsmodeller som för närvarande testas i USA, Storbritannien och Sverige är alla olika, vilket Lif ser som positivt då det finns ett stort värde i att pröva olika modeller på marknader som också skiljer sig från varandra. Det finns studier genomförda som visar hur en värdebaserad ersättning kan erbjudas företagen. Studier som vi gärna bidrar med i det fortsatta arbetet. Tanken är att man för ett nytt antibiotikum beräknar värdet av att tillföra "ytterligare ett verktyg i verktygslådan" i stället för värdet av att en ny produkt ersätter en annan på marknaden. Aktörer, som IHE (Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi), har i samverkan med medlemsföretag inom Lif vidareutvecklat grunderna för en sådan värdebaserad ersättning. Nationella värdebaserade ersättningsmodeller kan utgöra värdefulla komplement till en pull-



mekanism som TEE – den mekanism på EU-nivå som den europeiska läkemedelsindustriföreningen EFPIA ser som mest intressant.

Transferable exclusivity extension (TEE)

Begreppet TEE finns beskrivet i den vetenskapliga litteraturen. Ett forskningsbaserat företag som lyckas ta ett nytt värdefullt antibiotikum till marknaden skulle ha rätt att som kompensation och incitament förlänga patenttiden för en annan produkt. Denna rätt kan antingen nyttjas för en produkt inom företagets egen portfölj eller säljas till ett annat företag.

TEE har flera viktiga fördelar:

- TEE kan genomföras via EU-lagstiftning.
- TEE kräver inte statlig finansiering i förväg och är inte beroende av en medlemsstats ekonomiska situation eller förändringar i den politiska situationen.
- TEE skulle stödja läkemedelsföretag av alla storlekar, inklusive små och medelstora företag (SME-företag) eftersom de skulle belönas redan vid myndighetsgodkännandet av ett nytt antibiotikum. Det skulle också öka attraktionskraften för privat riskkapital vad gäller forskning och utveckling av nya antibiotika.
- TEE skapar förutsättningar för ansvarsfull användning, eftersom det är en "fully delinked" modell. Det vill säga att ersättningen är helt oberoende av försäljningsvolymen.
- Det skulle vara ett komplement till andra EU-initiativ som HERA, samt olika nationella initiativ som syftar till garanterad ersättning för att företagen tillgängliggör sitt antibiotikum.
- Det ger EU möjlighet att leda utvecklingen av en ny form av incitament som kan som sedan kan användas i fler delar av världen.

En kombinerad push- och pull-modell

Incitament som skapar såväl push som pull måste utvecklas och implementeras. Sverige som ett litet land har dels möjlighet att bidra genom samverkan med andra (exempelvis via EU), dels genom att fokusera på några former av incitament där man har rätt förutsättningar och/eller där man kan utgöra "testland". Projekt inom ramen för det nationella forskningsprogrammet om antibiotikaresistens kan spela en viktig roll, bland annat i tidig forsknings- och utvecklingsfas. Folkhälsomyndigheten har inom ett av myndighetens uppdrag föreslagit att Sverige ska fokusera på initiativ av typen "pipe-line-koordinering".

Lif delar uppfattningen att Sverige har goda förutsättningar för pipe-line-koordinering, främst genom det arbete som utförts inom IMI-projektet ENABLE, och där finansiering från Vetenskapsrådet möjliggör en fortsatt verksamhet. Sverige bör också bygga vidare på det arbete som gjorts i Folkhälsomyndighetens pilot om ny ersättningsmodell, och då främst genom att koppla den garanterade ersättningen till det värde som den nya antibiotikaprodukten tillför. Om en dylik "värdebaserad ersättningsmodell" kompletteras med en långsiktigt hållbar finansieringsmodell så torde det finnas goda förutsättningar för framtida forsknings- och utvecklingsinsatser – och produkt lanseringar – inom antibiotikaområdet från läkemedelsföretagen.

Sveriges roll under de kommande åren

Sverige har som beskrivits ovan en stark ställning internationellt. Detta beskrevs av regeringen i samband med AMR Awareness Week 2021:.. Regeringen lyfter tydligt fram att Sverige arbetar



utifrån ett brett, tvärfunktionellt helhetsperspektiv, i enlighet med One Health Approach. Och den svenska strategin är att ta en ledande roll i det fortsatta internationella arbetet. Detta görs bland annat genom följande insatser:

- *Socialminister Lena Hallengren är Sveriges representant och nyligen utsedd vice ordförande i den globala ledargruppen för AMR, en högnivågrupp tillsatt av FN:s generalsekreterare. I gruppen arbetar man för att främja agerande kring AMR på högsta politiska nivå.*
- *Sverige är också medlem i en sammanslutning av hälsoministrar från ett 20-tal länder (Alliance of Champions) som samarbetar för att lyfta frågan om AMR inom FN-systemet.*
- *Sverige är dessutom givare till fonden "Antimicrobial Resistance Multi-Partner Trust Fund" som är skapad av Världshälsoorganisationen (WHO), FN:s livsmedels- och jordbruksorganisation (FAO) och Världsorganisationen för djurhälsa (OIE) för att stödja implementeringen av låg- och medelinkomstländernas handlingsplaner mot antibiotikaresistens i ett brett tvärsektoriellt helhetsperspektiv.*
- *Sverige har haft flera lyckade samarbeten med FN där den svenska modellen har fått stor spridning. Olika sampubliceringar har visat att sjukdomsutbrott kan förhindras med god djurhållning, vilket minskar behovet av antibiotika.*
- *Sverige har även varit starkt bidragande till att nya internationella standarder för AMR i livsmedelkedjan kunde antas av Codex Alimentarius under hösten.*
- *Även Sveriges engagemang inom OIE bidrar till en globalt ökad djurhälsa med minskat behov av antibiotika samt en säker handel med djur och djurprodukter.*
- *På EU-kommissionens uppdrag stödjer Sverige också andra länder att effektivisera sitt AMR-arbete.*
- *I internationella sammanhang går Sverige i täten för att belysa miljöns betydelse för uppkomst och spridning av AMR. Spridning av antibiotika till miljön kan ske exempelvis vid tillverkning. I budgetpropositionen för 2021 aviserade regeringen en försöksverksamhet kring en miljöpremie i läkemedelsförmånssystemet.*

Lif uppskattar det starka engagemanget från den svenska regeringen, och hoppas kunna bidra – direkt eller indirekt – till Sveriges arbete såväl globalt som inom EU-samarbetet och nationellt.

Lifs målbild

Globalt: Sverige ses som ett globalt föredöme som adresserar AMR-utmaningen brett utifrån alla relevanta perspektiv.

Inom EU-samarbetet: Sverige agerar som en stark företrädare för etablerandet av pull-mekanismer (såsom TEE) och andra incitament som skapar förutsättningar för nya antibiotika, samt bidrar till säkerställd tillgänglighet till antibiotika (exempelvis i arbetet med att etablera den nya EU-myndigheten HERA)



På nationell nivå: Sverige utvecklas till en "erkänd testmarknad" för olika initiativ som, om de därefter används på europeisk och global nivå, kan ha mycket positiva effekter när det gäller att minska resistensutvecklingen, säkra tillgänglighet till existerande antibiotika och utveckla nya effektiva antibiotika.

Lifs huvudsakliga fokusområden

- Stödja arbetet inom ramen för det nationella forskningsprogrammet om antibiotikaresistens.
- Konstruktivt bidra till att en långsiktigt hållbar svensk aktör inom pipeline-koordinering etableras (ENABLE-2).
- Delta i PLATINEA-plattformen, huvudsakligen vad gäller frågor om tillgänglighet och modell för beräkning av samhällsvärde.
- Aktivt samarbeta med myndigheterna i Folkhälsomyndighetens piloter om ersättningsmodeller för att säkra tillgänglighet till spetsantibiotika respektive äldre antibiotika.
- Arbeta för minskad miljöpåverkan i hela värdekedjan genom bland annat utveckling av hållbarhetskriterier inom offentlig upphandling samt gröna incitament inom PV-systemet för att belöna ansvarsfull tillverkning.
- Driva frågan om införandet av ett svenskt vuxenvaccinationsprogram som leder till minskat infektionstryck. Det föreslagna nationella vaccinationsprogrammet gällande pneumokocker för personer i riskgrupp och/eller äldre än 70 år bör byggas på med ytterligare vaccinationer (exempelvis mot influensa och bältros).
- Driva på för tillskapandet av en svensk industrialallians i arbetet mot AMR ("Swedish AMR Industry Alliance") tillsammans med övriga svenska Life Science-branscher för att bli en starkare röst i samhällsdialogen vad gäller värdet av hygien och sanitet, diagnostik, vaccinationer och läkemedelsbehandlingar för att motverka AMR.

Vad önskar vi från andra

- Att regeringen använder det svenska ordförandeskapet i EU första halvåret 2023 för att understryka hotet från antibiotikaresistensen och visa upp svenska initiativ och lärdomar som främjar ansvarsfull tillverkning och användning, preventionsarbete samt incitament för utveckling och tillgängliggörande av nya antibiotika.
- Att regeringen inom ramen för det europeiska samarbetet stödjer arbetet med att etablera TEE som ett kraftfullt pull-incitament för utveckling av nya antibiotika.
- Att alla övriga intressenter hjälper till att skapa förutsättningarna för att etablera Sverige som en testmarknad för olika AMR-relaterade initiativ. Detta bör leda till att AMR-frågan erhåller erforderlig fokus inför och under det svenska EU-ordförandeskapet, och att beslut fattas som leder till att vi lyckas vända den negativa utvecklingen vad gäller AMR.