

April 2022

Antibiotikaresistens – den viktigaste läkemedelsfrågan

Lifs handlingsplan mot antibiotikaresistens 2022



De forskande
läkemedelsföretagen

Sammanfattning

Antimikrobiell resistens (AMR) är ett växande, allvarligt hot som kräver global samverkan. AMR ökar inte enbart risken för allvarlig sjukdom och död i infektioner. Fungerande och effektiva antimikrobiella läkemedel är en förutsättning för en modern hälso- och sjukvård. Utan tillgång till effektiva antibiotika är risken stor att avancerade cancerterapi inte går att ge, en enkel knäoperation inte kan genomföras och att den neonatala sjukhusvården slås ut. AMR är därmed den absolut viktigaste läkemedelsfrågan och läkemedelsindustrin måste kraftsamla med andra aktörer för att stoppa denna "tysta pandemi".

Behovet av nya antimikrobiella läkemedel är stort men paradoxalt nog når alldeles för få av de som utvecklas hela vägen fram till att bli godkända läkemedel. Det finns flera utmaningar längs vägen, allt från att det är vetenskapligt svårt att hitta nya verkningsmekanismer, till utmaningar i att bedriva kliniska läkemedelsprövningar för antibiotika. Om en innovatör lyckas med att ta sig genom den prekliniska och kliniska utvecklingsfasen och får ett marknadsgodkännande, kvarstår utmaningen med att dagens ersättningsmodeller gör det olönsamt för de forskande företagen att investera i en sådan utveckling. För de företag som tillhandahåller existerande antibiotika är det också utmanande då priserna på antibiotika riskerar att bli så pass låga att företagen kan bli tvingade till att dra tillbaka produkten från marknaden.

Lif vill bidra på flera sätt till att minska hotet från resistensutvecklingen, bland annat genom att aktivt stödja existerande projekt och infrastrukturer (så som nationella forskningsprogrammet om antibiotikaresistens, ENABLE-2, PLATINEA och Folkhälsomyndighetens piloter om ersättningsmodeller). Lif kommer även att fortsätta arbeta för en minskad miljöpåverkan i hela värdekedjan, driva frågan om ett svenskt vuxenvaccinationsprogram samt öka samarbetet med övriga Life Science-branscher genom att verka för etableringen av en svensk industriallians mot AMR.

AMR har länge varit en politiskt prioriterad fråga i Sverige och tack vare ett målmedvetet arbete är resistensläget gott i jämförelse med resten av världen. Vi har en stark ställning internationellt och är ett globalt föredöme i bekämpandet av antibiotikaresistens. Sverige bör bygga vidare på våra erfarenheter från tidigare arbete med ansvarsfull tillverkning och användning, på preventionsarbete och på incitament för utveckling och tillgängliggörande av nya antibiotika. I handlingsplanen förespråkar Lif att Sverige etableras som en global testmarknad för nya incitament och ersättningsmodeller för innovation av antibiotika och andra samhällsinsatser som motverkar AMR. Lif anser att det svenska EU-ordförandeskapet 2023 är en plattform som bör användas för att ytterligare sätta ljuset på frågan inom EU och axla ledarskapet för en intensiv internationell kraftsamling där nya ersättningsmodeller för antibiotika är en viktig del.

Innehåll

Inledning	6
Hotet från antibiotikaresistens – den viktigaste läkemedelsfrågan	8
Den svenska situationen	10
Svensk forskning och innovation kring antibiotikaresistens	11
Sverige som ett internationellt föregångsland	12
Arbetet mot antibiotikaresistens – en bred fråga	13
Läkemedelsföretagens roll	15
Vacciner för att förebygga infektioner	15
Läkemedel för att behandla bakteriella infektioner	16
<i>Tillhandahållande av befintliga antibiotika</i>	16
<i>Tillverkning av antibiotika</i>	17
<i>Utveckling av nya antibiotika</i>	19
<i>Preklinisk utveckling</i>	19
<i>Kliniska läkemedelsprövningar av antibiotika</i>	20
Avsaknad av affärsmodell	21
<i>Push-mekanismer</i>	22
<i>Pull-mekanismer</i>	22
Förlängd marknadsexklusivitet	23
Det behövs både push- och pull-mekanismer	24
Sveriges roll under de kommande åren	25
Lifs målbild – minskad resistens och ökad tillgång till effektiva antibiotika	26
Lifs huvudsakliga fokusområden	26
Vad vi önskar från andra	27

English Summary

Antimicrobial resistance (AMR) is a growing, serious threat that requires global collaboration. AMR not only increases the risk of serious illness and death from infections. Effective antimicrobial drugs are a prerequisite for modern healthcare. Without access to effective antibiotics, advanced cancer treatments will not be possible, a simple knee surgery cannot be performed, and neonatal hospital care would be jeopardized. AMR is thus the number one pharmaceutical challenge and the pharmaceutical industry must join forces with other actors to stop this “silent pandemic”.

The need for new antimicrobial drugs is huge, but paradoxically, far too few new antibiotics reach the market as approved drugs. There are several challenges along the way, ranging from the fact that it is scientifically difficult to find new mechanisms of action, to challenges in conducting clinical drug trials for antibiotics. If an innovator succeeds to make the way through the preclinical and clinical development phase and receives a market approval, the challenges remains that the current business model make it unprofitable for research companies to invest in such development. It is also challenging for the companies that provide existing antibiotics – as the price of antibiotics risk becoming so low that the companies may be forced to withdraw the product from the market.

Lif wants to contribute in several ways to reduce the threat from the resistance, including actively support existing projects and infrastructures (such as the national research program on antibiotic resistance, ENABLE-2, PLATINEA and the Swedish Public Health Agency’s pilots on replacement models). Lif also works for a reduced environmental impact throughout the value chain, advocates for a Swedish adult vaccination program and wants to increase cooperation with other Life Science industries by working for the establishment of a Swedish AMR industry alliance.

AMR has long been a politically prioritized issue in Sweden and thanks to successful work, the resistance situation is good in comparison with most other countries. We have a strong position internationally and are a global role model in the fight against antibiotic resistance. Sweden should build upon the experiences from previous work with responsible manufacturing and use, on prevention and on incentives for the development and availability of new antibiotics. In the action plan, Lif advocates that Sweden should be established as a global test market for new incentives and compensation models for innovations in antibiotics and other societal initiatives that counteract AMR. Lif believes that the Swedish EU presidency 2023 is a platform that should be used to further shed light on the issue within the EU and take the leadership for an intensive international gathering of forces where new incentive models for antibiotics are an important part.

Table of content

Introduction	6
The threat of antibiotic resistance – the number one pharmaceutical challenge	8
The Swedish situation	10
Swedish research and innovation on antibiotic resistance	11
Sweden as an international role model	12
The work to combat antibiotic resistance is a broad undertaking	13
The role of the pharmaceutical industry	15
Vaccines to prevent infections	15
Pharmaceuticals to treat bacterial infections	16
<i>Supply of existing antibiotics</i>	16
<i>Manufacturing of antibiotics</i>	17
<i>Development of new antibiotics</i>	19
<i>Preclinical development</i>	19
<i>Clinical trials of antibiotics</i>	20
The lack of a sustainable business model	21
<i>Push mechanisms</i>	22
<i>Pull mechanisms</i>	22
Transferable Exclusivity Extension	23
The need for push and pull mechanisms	24
The role for Sweden in the coming years	25
Lif's objectives – decreased resistance and increased access to effective antibiotics	26
Lif's focus areas	26
What we wish from others	27

Inledning

Antimikrobiell resistens (AMR) är ett av de allra största hoten mot den globala folkhälsan. Tillgång till fungerande effektiva antimikrobiella läkemedel och vacciner är en förutsättning för en stor del av dagens hälso- och sjukvård. Men det är också en förutsättning för en fortsatt utveckling av en modern hälso- och sjukvård. Hotet från AMR är helt enkelt den viktigaste läkemedelsfrågan.

I denna handlingsplan vill Lif tydliggöra hotet från AMR och peka på både de åtgärder som redan vidtas och de konkreta insatser som vi ser krävs för att säkerställa en modern hälso- och sjukvård och för att lyfta Sverige som ett globalt föregångsland i arbetet mot AMR.

Handlingsplanen mot AMR är Lifs första, och resultatet av en öppen konsultationsprocess där vi under arbetets gång fått fördjupad förståelse för andra intressenters perspektiv på AMR-frågan. Vår förhoppning är att planen ska vara ett levande dokument, och vi tar tacksamt emot ytterligare synpunkter och inspel på hur vi gemensamt kan bromsa det allvarliga hotet från antibiotikaresistens.

Lif fokuserar av naturliga skäl främst på utvecklingen av nya antimikrobiella läkemedel, tillgången till existerande antimikrobiella läkemedel och prevention i form av vaccinationer. Men för att bekämpa resistensutvecklingen krävs självklart fler åtgärder: god hygien och sanitet, användning av medicintekniska produkter eller andra antimikrobiella medel och kunskapshöjande insatser är exempel på några sådana åtgärder.

Att bakterier eller andra mikrober utvecklar resistens mot antimikrobiella läkemedel så att infektioner blir svåra att behandla är enligt Världshälsoorganisationen (WHO) ett av de största hoten mot den globala folkhälsan. Enligt en studie publicerad i *The Lancet*¹ kunde nästan fem miljoner dödsfall kopplas till antibiotikaresistens år 2019 och över en miljon människor avled på grund av resistenta infektioner som inte kunde behandlas med antibiotika. Utmaningarna med 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

Lifs målbild

– minskad resistensutveckling och en ökad tillgång till effektiva antibiotika

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

Inom EU-samarbetet: Sverige agerar som en stark företrädare för etablerandet av pull-mekanismer och andra incitament som skapar förutsättningar för nya antibiotika, samt bidrar till säkerställd tillgänglighet till antibiotika.

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.

¹ Laxminarayan, R. (2022). *The overlooked pandemic of antimicrobial resistance. The Lancet (British Edition)*, 399 (10325), 606–607.

för en stor del av dagens hälso- och sjukvård: det handlar om allt från att behandla vanliga infektioner till att förebygga infektioner vid kirurgiska ingrepp och organtransplantationer. Tillgång till fungerande antimikrobiella läkemedel tillsammans med medicintekniska produkter och andra antimikrobiella medel är helt enkelt en förutsättning för den fortsatta utvecklingen av den moderna hälso- och sjukvården. För att bromsa resistensutvecklingen krävs flera olika insatser, men i denna handlingsplan fokuserar Lif på åtgärder som rör antibiotika för människor.

Återkommande beskrivs att de forskande läkemedelsföretagen har lämnat infektionsområdet av kommersiella skäl. Det är en alltför enkel beskrivning. Det stämmer att antalet företag som utvecklar antibiotika har minskat, men det viktiga är att förstå varför det är så. Huvudorsakerna är att det är vetenskapligt svårt att hitta nya farmakologiska mekanismer, att utvecklingen 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. Det är alarmerande 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 och coronapandemin har visat att vi gemensamt kan kraftsamla när hotet blir tillräckligt tydligt. Det demonstrerades särskilt av det snabba och framgångsrika utvecklandet av covid-19-vaccinerna. Med denna handlingsplan vill Lif bidra till att göra hotbilden tydligare vad gäller antibiotikaresistens men också beskriva en väg framåt för att adressera hoten.

Vår utgångspunkt är att det finns mycket att göra för alla aktörer. Många gånger behövs globala initiativ och insatser men det är inte en acceptabel ursäkt för att inte agera lokalt här i Sverige. Lif är övertygade om att den starka svenska positionen på området både kan stärkas ytterligare och bli en ännu större inspirationskälla för andra länder. Det svenska fackförbundet TCO:s märkning av bildskärmar är ett bra 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 (det nationella nätverket Samverkan mot antibiotikaresistens) arbete som har rönt störst internationell uppmärksamhet. Lif ser möjligheter för Sverige att på ett liknande sätt gå före med nya hållbara affärsmodeller för såväl tillhandahållande av äldre antibiotika som kraftfulla incitament för utveckling av nya antibiotika. Det bör också skapas starkare incitament inom den offentliga upphandlingen och inom läkemedelsförmånssystemet för att öka användningen av antibiotika som framställts med så liten miljöpåverkan som möjligt och produkter och tjänster som förebygger uppkomsten av infektioner.

Det svenska ordförandeskapet i EU under första halvåret 2023 är ett givet tillfälle att visa upp de samlade svenska erfarenheterna för att öka det globala samarbetet för att hantera hotet från antibiotikaresistensen.

Antimikrobiell resistens (AMR)

Förmågan hos mikroorganismer att bli resistent mot antimikrobiella medel som de tidigare varit känsliga för. Resistensen leder till att läkemedlen blir verkningslösa vid behandling av infektioner. AMR är en konsekvens av genetisk mutation och naturlig selektion. Den naturliga selektionen gynnas av användningen av antimikrobiella läkemedel.

Antibiotikaresistens: En typ av antimikrobiell resistens, men innefattar endast resistens mot antibiotika som är ett antimikrobiellt läkemedel som används för att behandla infektioner orsakade av bakterier.

Hotet från antibiotikaresistens – den viktigaste läkemedelsfrågan

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

Att antibiotikaresistens ökar risken för att dö i bakteriella infektioner är lätt att förstå men att det även ökar risken för att dö i andra sjukdomar är inte lika enkelt att ta till sig. 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. Nya avancerade läkemedel, såsom gen- och cellterapi, riskerar att inte kunna användas om tillgången till effektiva antibiotika inte är säkerställd. Antibiotikaresistens är därför en ödesfråga för den fortsatta utvecklingen av den moderna hälso- och sjukvården. Därmed är det också den absolut viktigaste läkemedelsfrågan.

Lif kommer att göra allt vi kan för att tydliggöra hotet från antibiotikaresistens och vidta konkreta åtgärder på de områden där vi kan bidra.

Väldigt förenklat kan den samlade antibiotikaanvändningen beskrivas som att vanliga infektioner – såsom urinvägsinfektioner, öron- och lunginflammation – behandlas med antibiotika som förskrivs på recept. Denna användning går att studera och följa i detalj i Socialstyrelsens läkemedelsregister. Sådan uppföljning sker löpande och publiceras exempelvis i Swedres Svarm-rapporten, en samproduktion mellan Folkhälsomyndigheten och Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA). En stor utmaning är att den antibiotika som används på sjukhusen för att bedriva en modern hälso- och sjukvård inte finns med i läkemedelsregistret. Det gör det omöjligt att studera och följa den antibiotikaanvändning som är kritisk för en fortsatt välfungerande hälso- och sjukvård. Att antibiotika som rekvireras till slutenvården inte kan studeras i detalj kommer också att skapa särskilda utmaningar den dag då helt nya antibiotika kan introduceras. Då är det avgörande att användningen kan följas i detalj för att så länge som möjligt kunna undvika resistensutveckling. Här behövs legala förutsättningar för att läkemedelsregistret ska kunna samla uppgifter om antibiotika som ordineras och administreras i sjukvården. Arbetet som pågår för att skapa de praktiska förutsättningarna för att kunna föra över uppgifter om användning av antibiotika till läkemedelsregistret måste också samordnas för att kunna bedrivas effektivt. En sådan samlad insats skulle öka förutsättningarna att nå målet om ”ökad kunskap genom stärkt övervakning” i regeringens strategi för arbetet mot antibiotikaresistens 2020–2023.

Lif anser att antibiotika som rekvireras till slutenvården måste inkluderas i läkemedelsregistret. På så vis skulle förståelsen öka för vilka konsekvenser resistensen har och vilken betydelse antibiotika har för de praktiska möjligheterna att bedriva en effektiv och patientsäker vård.

Antibiotika – en hörnsten i modern hälso- och sjukvård

- **Kirurgi** – I samband med ett kirurgiskt ingrepp används antibiotikaproylax 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. Varje år genomförs ca 800 organtransplantationer i Sverige och utan tillgången till lämpliga antibiotika är risken stor att dessa inte kan utföras.
- **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. Antibiotikaproylax är därför 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.

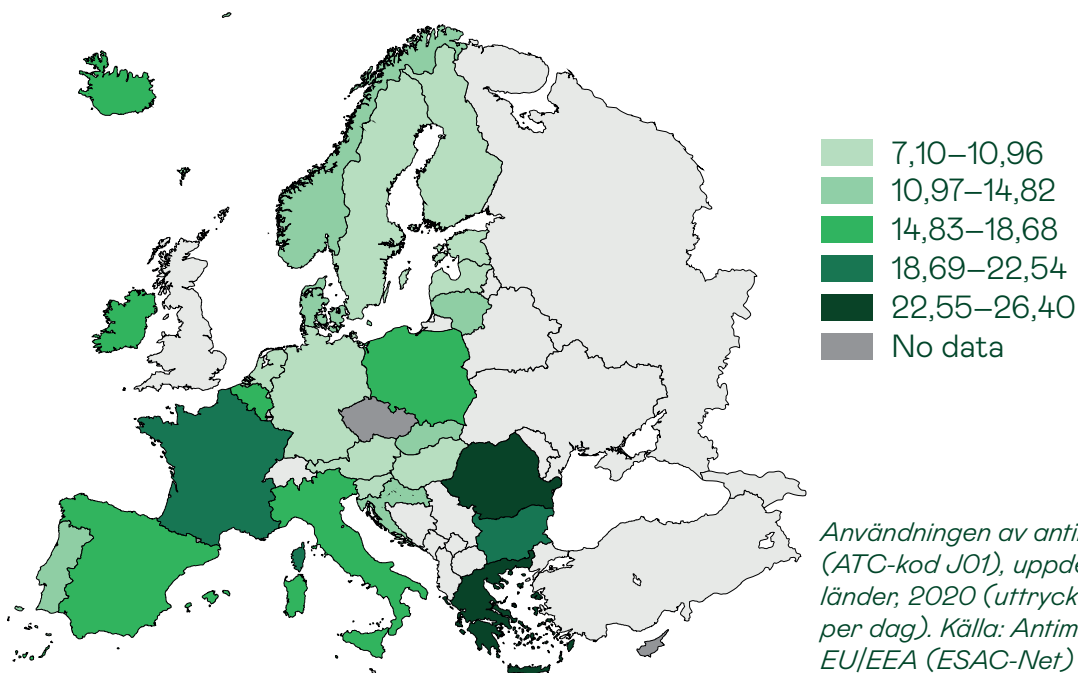


Den svenska situationen

En svensk utmaning med 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, men covid-19-pandemin har på ett otvivelaktigt sätt visat att smittspridning inte hindras av landsgränser.

Det fördelaktiga läget är dock inte något vi har fått gratis. Det är resultatet av ett framsynt och uthålligt arbete under många år. Vi ska vara stolta över det arbete som nätverket STRAMA etablerat och uthålligt upprätthåller. STRAMA bildades i början av 1990-talet som ett nationellt och regionalt nätverk med en bred representation av 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 2019 visade att det nationella genomsnittet för antibiotikaförskrivning till människor uppgick till 285 antibiotikarecept per 1000 invånare och år. Endast en region nådde målet, med 236 antibiotikarecept. Covid-19-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.



Användningen av antibiotika för systemiskt bruk (ATC-kod J01), uppdelat per land, EU-/EES-länder, 2020 (uttryckt i DDD per 1 000 invånare per dag). Källa: Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) 2020.

I handlingsplanen fokuserar Lif på människors användning av antibiotika, men antibiotikaanvändningen till djur är i vissa delar av världen ännu mer betydande för resistensutvecklingen. Även inom det området är den svenska hanteringen mycket framstående i ett internationellt perspektiv. Redan år 1986 förbjöd Sverige tillsatser av antibiotika till djur i tillväxtsyfte och först 20 år senare införde EU ett liknande förbud. I de flesta länder ges fortfarande upp emot 90 procent av all antibiotika till djur som en tillsats i foder eller vatten. I Sverige är den siffran drygt tio procent.

Trots ett flertal internationella initiativ, däribland WHO:s globala handlingsplan som uppmanar länder att införa nationella regelsystem, är användningen av antibiotika för djur ett växande problem världen över. Förebyggande åtgärder, däribland vacciner, har dock spelat en avgörande roll för att minska användningen. Det är ett område där Lif ser att många lärdomar kan dras för att ytterligare minska antibiotikaanvändningen bland människor.

På europeisk nivå infördes nyligen striktare reglering kring antimikrobiella läkemedel för djur. Från och med den 28 januari 2022 gäller den nya EU-förordningen (2019/6) om veterinärmedicinska läkemedel. Den syftar bland annat till att begränsa utvecklingen av antimikrobiell resistens. Exempel på nya regler är att recept för djur som gäller antimikrobiella läkemedel endast är giltiga i fem dagar från och med utfärdandet samt att vissa antimikrobiella läkemedel blir reserverade för att endast användas till människa. Lif ser positivt på införandet av striktare reglering på europainivå som en del av att styra EU-medlemsländerna till en striktare användning av antimikrobiella läkemedel.

Svensk forskning och innovation kring antibiotikaresistens

Vetenskapsrådet ansvarar för ett tioårigt nationellt forskningsprogram om antibiotikaresistens. Det har ett brett, tvärvetenskapligt och tvärsektoriellt perspektiv. All forskning som berör antibiotikaresistens – både grundforskning och mer verksamhetsnära forskning – kan få finansiering. Det kan exempelvis handla om nya antibiotika, diagnostiska metoder eller hur man kan begränsa smittspridning och minska vårdrelaterade infektioner.

En rad viktiga forsknings- och innovationsmiljöer som på olika sätt adresserar resistensutmaningen finns etablerade i Sverige. Miljöerna har byggts upp med stöd från bland annat 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 IMI-projektet ENABLE.

Genom centrumbildningar vid universiteten, exempelvis UCMR (*Umeå Centre for Microbial Research*), UAC (*Uppsala Antibiotic Center* – en samverkan mellan Uppsala universitet och Sveriges Lantbruksuniversitet) och CArE (Centrum för antibiotikaforskning vid Göteborgs universitet) säkerställs samverkan över vetenskapsområdena.

Kampen mot antibiotikaresistens är i allra högsta grad multidisciplinär. Ett exempel på ett sådant arbete är den Vinnova-finansierade innovationsmiljön Antibiotikasmart Sverige där nationella, regionala och kommunala aktörer samlas i arbetet för visionen om ett antibiotikasmart Sverige.

Även ReAct bör nämnas i detta sammanhang. Även om det formellt är ett brett internationellt nätverk som arbetar för ökad medvetenhet, engagemang och kunskap i kampen mot antibiotikaresistens så finns en svensk koppling då *ReAct Europe* leds från Uppsala.

I januari 2022 presenterades en för flera myndigheter gemensam tvärsektoriell handlingsplan mot antibiotikaresistens för 2021–2024. Den utgår från den svenska strategin för arbetet mot antibiotikaresistens som regeringen publicerade i februari 2020. I den tvärsektoriella handlingsplanen poängteras att Sverige ska medverka till framtagandet av kunskap om nya affärsmodeller och ekonomiska styrsystem för att förbättra tillgängligheten till antibiotika samt stimulera utvecklingen av nya antibiotika och andra behandlingsalternativ.

Lif välkomnar de svenska satsningarna på forskning och innovation. Särskilt myndigheternas tvärsektoriella handlingsplan vars ambitioner sammanfaller väl med Lifs önskemål om att Sverige etableras som en "erkänd testmarknad" för olika initiativ som – använda på europeisk och global nivå – kan bidra till minskad resistensutveckling, säker tillgång till existerande antibiotika och nya effektiva antibiotika.

Sverige som ett internationellt föregångsland

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. Genom såväl akademisk forskning som olika industriinitiativ har vi också tagit på oss den internationella ledartröjan vad gäller ansvarsfull tillverkning.

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

Sveriges mycket gynnsamma resistensläge och dedikerade, framgångsrika arbete mot antibiotikaresistens möjliggör för oss att ta ett ännu större ansvar och axla rollen som ett 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.

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.

Resistenta bakterier hindras inte av några landsgränser. Lif deltar aktivt och bidrar i arbetet med att få alla svenska intressenter att verka för ett starkare internationellt samarbete inom området.

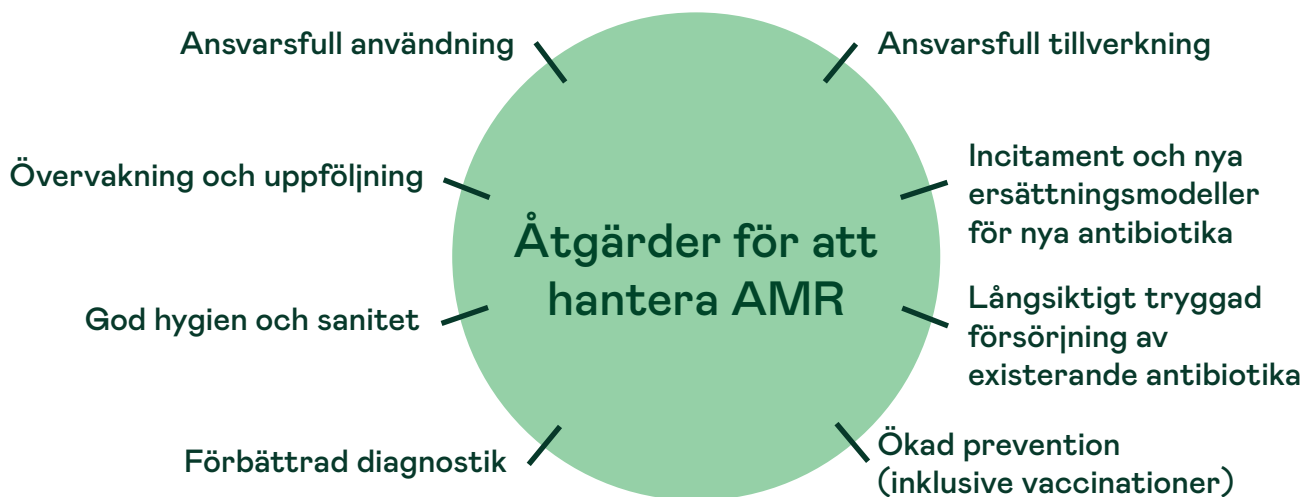
Arbetet mot antibiotikaresistens – en bred fråga

Att arbetet mot antibiotikaresistens måste vara brett och omfattande framgår tydligt av de sju målen i den svenska nationella strategin för arbetet mot antibiotikaresistens från 2020. Den betonar vikten av ökad kunskap och förebyggande åtgärder, där övervakning är centralt.

För att komma till rätta med antibiotikaresistensen behövs en mängd åtgärder för att minska infektionsstrycket i samhället – och därmed behovet av antibiotika. Insatser krävs också för att säkerställa en ansvarsfull användning i de fall antibiotika verkligen behövs.

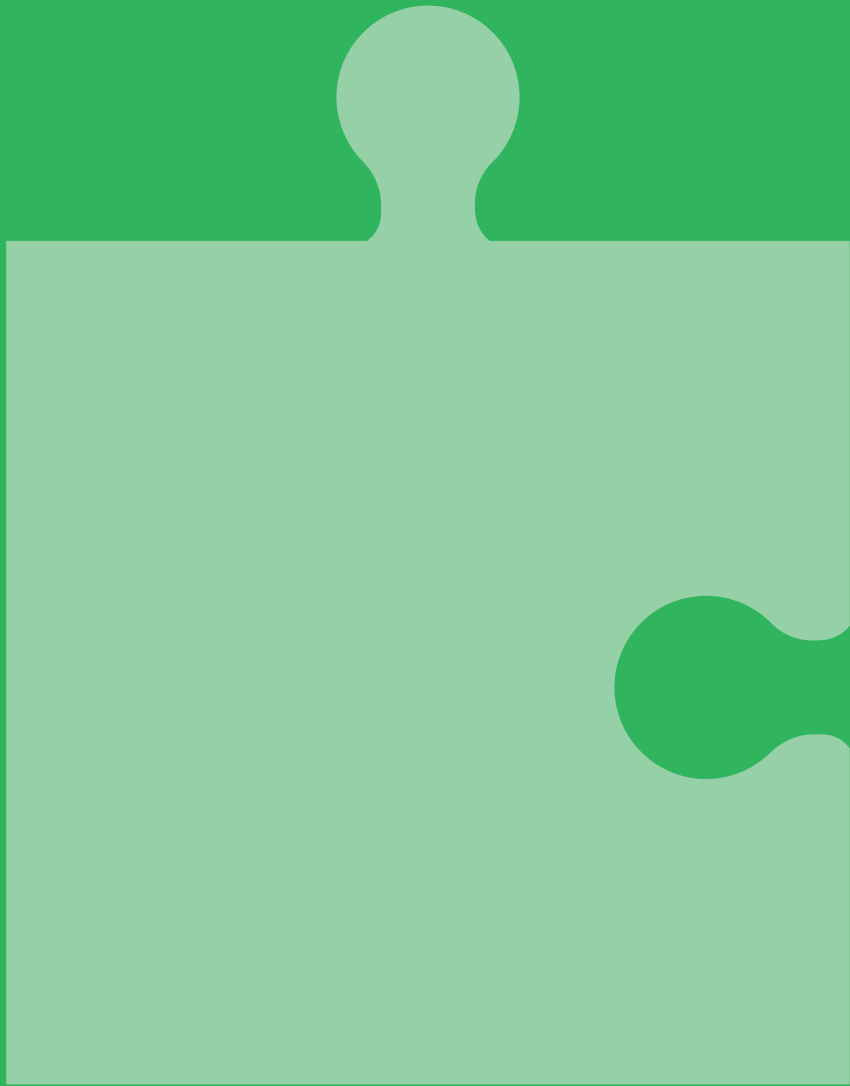
Hörnstenarna för en framgångsrik hantering av antibiotikaresistens omfattar god hygien och sanitet, övervakning och uppföljning av resistensläget, snabb och informativ diagnostik och preventiva åtgärder – såsom vaccinationer – för att förebygga infektion och minska smittspridning. Covid-19-pandemin har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

Ytterligare fokus behöver läggas på att säkerställa en ansvarsfull tillverkning, långsiktigt tryggad försörjning av existerande antibiotika samt nya incitament och ersättningsmodeller för att nya antibiotika ska nå hela vägen till marknaden.



Resterande del 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 understryker dock att arbetet mot antibiotikaresistens måste vara brett och att det krävs en kraftsamling från alla aktörer inom deras respektive områden.



Läkemedelsföretagens roll

De forskande läkemedelsföretagens uppgift är att utveckla, tillverka och tillhandahålla läkemedel och vacciner till nytta för patienter, hälso- och sjukvården och samhället i stort.

Vacciner för att förebygga infektioner

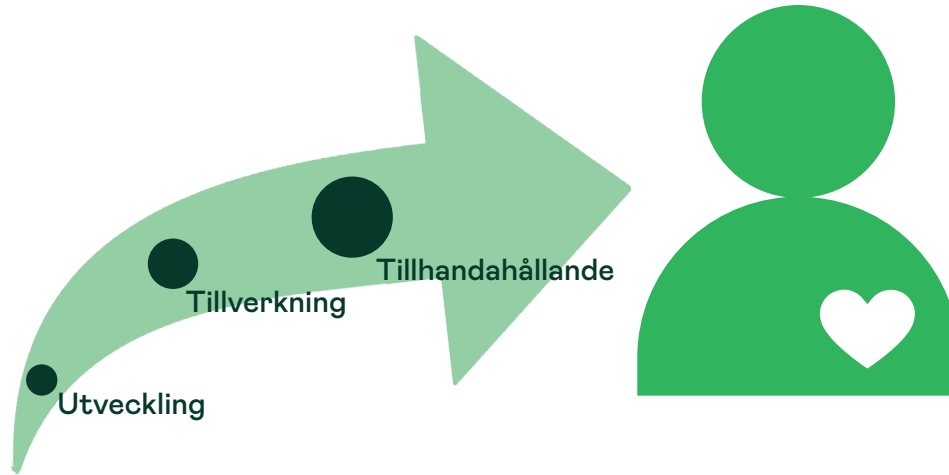
Att vacciner är ett kraftfullt verktyg för att förebygga infektioner och minska smittspridning har tydligt visats under covid-19-pandemin. Läkemedelsföretagens extremt snabba agerande för att ta fram vacciner mot coronaviruset har troligtvis räddat miljontals människoliv. Företagen har också redan idag på marknaden – och i forskning och utvecklingsfas – en stor mängd ytterligare vacciner mot såväl virala som bakteriella infektioner. Det är enkelt att inse att prevention av bakteriella infektioner minskar behovet av antibiotikabehandlingar. Men även vaccinationer mot olika virussjukdomar är ett viktigt verktyg i kampen mot resistensen. En infektion orsakad av ett virus kan ofta leda till sekundära bakteriella infektioner som kan behöva behandlas med antibiotika.

Det svenska allmänna barnvaccinationsprogrammet är framgångsrikt. Generellt sett har barnvaccinationerna en god täckningsgrad, och läkemedelsföretagen ny- och vidareutvecklar kontinuerligt vacciner, som allteftersom inkluderas i det allmänna vaccinationsprogrammet. För den vuxna befolkningen finns dock inget nationellt vaccinationsprogram, utöver vaccination mot covid-19. Avsaknaden av ett nationellt program för den vuxna befolkningen utgör ett huvudsakligt skäl till en betydligt sämre vaccinationstäckning bland de äldre. Inte ens vaccination mot säsongsinfluensan når ofta över 50 % av befolkningen. Lif har liksom ett flertal andra intressenter länge påtalat värdet av att införa ett nationellt äldrevaccinationsprogram. Vaccination mot influensa kan ses som ett naturligt steg att komplettera covid-19-vaccinationerna i ett nationellt program för den vuxna befolkningen. I statsbudgeten för innevarande år har även finansiering säkrats för vaccination mot pneumokocker.

Lif anser att det föreslagna nationella vaccinationsprogrammet gällande pneumokocker för personer i riskgrupp och/eller äldre än 75 år bör byggas på med ytterligare vaccinationer (exempelvis mot influensa och bältros).

Läkemedel för att behandla bakteriella infektioner

I beskrivningen nedan avseende läkemedelsbehandlingar börjar vi närmast patienten, det vill säga med tillhandahållandet, för att sedan backa bakåt i kedjan till utvecklingen via tillverkningen.



Tillhandahållande av befintliga antibiotika

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. Även inom hälso- och sjukvården är äldre antibiotika vanligast men det är även där de flesta nyare läkemedlen används.

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 terapiområden där behovet av sortimentsbredd är lika stort. Att tillhandahålla en sådan bredd av väldigt billiga läkemedel som används sparsamt under några dagars behandling är utmanande för företagen. Många ser därför löpande över sitt sortiment och olönsamma förpackningsstorlekar och/eller styrkor riskerar att tas bort. 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.

För att undvika nya avregistreringar och bristsituationer anser Lif att det är av stor vikt att TLV väger in det särskilda behovet av behandlingsalternativ och sortimentsbredd vid beslut om prishöjningar för antibiotika.

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 till att erbjuda fler patienter läkemedelsbehandling och introducera nya läkemedel. Det bör dock diskuteras om antibiotika verkligen är en läkemedelsgrupp där det är eftersträvansvärt med väldigt låga priser. Tröskeln för att använda antibiotika riskerar att bli så låg att det motverkar den restriktiva användning som är nödvändig för att minska resistensutvecklingen. Ett lågt pris på bredspektrum-antibiotika kan också skapa incitament för hälso- och sjukvården att avstå från att använda nya förbättrade diagnostiska test för att kunna förskriva ett smalspektrum-antibiotika istället. Alltför låga priser minskar också företagets 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 anser att det behövs en bred diskussion om principerna för prissättning av antibiotika.

I den Vinnova-finansierade plattformen PLATINEA har alla svenska intressenter – inklusive Lif – kraftsamlat för att belysa värdet av viktiga antibiotika och säkerställa fortsatt tillgång till äldre antibiotika i Sverige. Tio prioriterade åtgärder har identifierats och presenterats i en rad rapporter (www.platinea.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 av äldre preparat (från utlandet)
9. Ordnad avregistrering (överlämning till ett annat läkemedelsföretag)
10. Nordiskt samarbete för inköp och produktion

Regeringen har också givit TLV, Folkhälsomyndigheten och Läkemedelsverket i uppdrag att vidta olika åtgärder för att förbättra tillgången till äldre antibiotika. Uppdraget är uppdelat i två delar. I den första delen ingår att analysera varför vissa antibiotika försvunnit från den svenska marknaden och vilka antibiotika som riskerar att försvinna trots att det finns efterfrågan och behov av dem. I den andra delen ska myndigheterna använda marknadsanalyserna för att utforma incitament som syftar till att behålla efterfrågade antibiotika på den svenska marknaden och återintroducera antibiotika som försvunnit.

Lif välkomnar regeringsuppdraget till TLV, Folkhälsomyndigheten och Läkemedelsverket. Flera av åtgärdsförslagen som PLATINEA presenterat bör inom uppdraget kunna analyseras djupare och utvecklas vidare så att tillgången till äldre antibiotika kan förbättras.

Tillverkning av antibiotika

Forskare uppmärksammade 2007 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, potentiellt kan bidra till en ökad antibiotikaresistens. Sedan dess har flera initiativ tagits av läkemedelsföretagen och andra aktörer för att hantera problemet.

Redan 2005 inledde Lif ett samarbete med IVL Svenska Miljöinstitutet för att kunna tillhandahålla miljöklassificering av läkemedelssubstanser på Fass.se. Den tillgången till miljöinformation om antibiotikasubstanser har varit värdefull för de fortsatta initiativen för att begränsa miljöpåverkan från antibiotikatillverkning.

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 hållbarhetskriterier som utvecklats används nu i bland annat Sverige och Norge.

Framöver kommer Lif att verka för att hållbarhetskriterierna på ett tydligare sätt avspeglas i vem som tilldelas avtalet. Vi fortsätter också arbeta för att kriterierna ska harmoniseras med länder såsom exempelvis Finland, Danmark och Storbritannien.

Sedan början av 2010-talet har Lif ansvarat för nationella läkemedelsstrategins (NLS) arbete med att utveckla en miljöbedömningsmodell för läkemedelsprodukter. Det har bland annat resulterat i en rapport från IVL Svenska Miljöinstitutet² som beskriver hur man kan bedöma miljöbelastningen under en produkts 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). I regleringsbrevet för 2021 gav regeringen äntligen TLV i uppdrag att bedriva en treårig försöksverksamhet med miljöhänsyn i PV-systemet.

Lif anser att det fortsatta arbetet i så stor utsträckning som möjligt bör utgå från de kriterier som används vid offentlig upphandling i regionerna. Vi stödjer också att antibiotika bör vara 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 vetenskapligt grundad, miljömässigt relevant och som 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 att GMP ska fokusera på produktkvalitet och säkerhet. Annars riskerar patientsäkerheten för de som använder läkemedlen att få minskad betydelse eftersom miljökrav i GMP över tid kan leda till krav på att ytterligare hållbarhetsaspekter – såsom mänskliga rättigheter, anti-korruption och utsläpp av växthusgaser – också ska ingå i lagstiftningen.

Lif anser därför att miljö- och andra hållbarhetskrav ska ställas i mer relevant lagstiftning, exempelvis industriutsläppsdirektivet (*Industrial Emissions Directive*, IED) när det gäller utsläpp, och/eller i internationellt erkända standarder.

Läkemedelsföretagen önskar bidra till en sådan utveckling. Genom sitt arbete i *AMR Industry Alliance* och *Inter-Association Initiative Pharmaceuticals In the Environment Task Force* (IAI PIETF) har företagen 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.

² *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.*

Utveckling av nya antibiotika

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

Nya antibiotika kan utvecklas genom att modifiera befintliga substanser, genom att hitta nya substanser med liknande mekanism som de befintliga eller genom att identifiera nya substanser utifrån 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 patienter kan få en effektiv behandling. För antibiotika är läget ett helt annat eftersom bakterierna mycket snabbt kan anpassa sig till förändrade förutsättningar. Det ställer unika krav på kontinuerlig utveckling av antibiotika.

Preklinisk utveckling

För att vara framgångsrik i den prekliniska 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 allt färre företag utvecklar 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 själv täcka hela kompetensbehovet. Det är därför viktigt att samla den kompetens som finns 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 därför mycket glädjande att ENABLE-2 – den fortsatta verksamheten i den infrastruktur som byggts upp runt ENABLE och Uppsala universitet – säkerställs genom fortsatt finansiering från Vetenskapsrådet.

Värt att påpeka är att ENABLE-2 prioriterar tidiga stadier av upptäckt och utveckling av antibiotika, till skillnad från ENABLE som fokuserade på utvecklingen hela vägen fram till klinisk fas. Idag finns därmed inget svenskt initiativ som tar dessa projekt vidare genom preklinisk utveckling fram till klinisk fas. Här finns både behov och utrymme för ytterligare satsningar.

Den kompetens som finns på forskningsinstitutet RISE (*Research Institutes of Sweden*) kan till viss del fylla behoven hos SME-företag utan egen kapacitet att ha personal med kompetens inom alla olika utvecklingssteg. RISE arbetar också med de större läkemedelsföretagen.

Lif anser att den svenska regeringen och övriga aktörer kan spela en viktig roll både globalt, inom EU och nationellt genom de erfarenheter som erhålls från ENABLE-2, och välkomnar fortsatta offentliga satsningar på liknande plattformar för ytterligare bakteriearter.

Kliniska läkemedelsprövningar av antibiotika

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

Nya antibiotika utvecklas främst med sikte på att behandla patienter som har infekterats av resistenta bakterier där befintliga antibiotika visat sig vara otillräckliga. Till att börja med innebär det att de kliniska läkemedelsprövningarna måste genomföras där sådana 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 blivit infekterade med resistenta 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 olika antibiotika 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 komplicera tolkningen av resultaten.

Idag godkänns läkemedel med specifika indikationer, vilket för antibiotika är de infektioner 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.

Lif vill med denna handlingsplan belysa utmaningarna som de forskande läkemedelsföretagen står inför vid utveckling av nya antibiotika – där inte minst de kliniska läkemedelsprövningarna är en av svårigheterna – och välkomnar bred samverkan för att gemensamt finna lösningar.



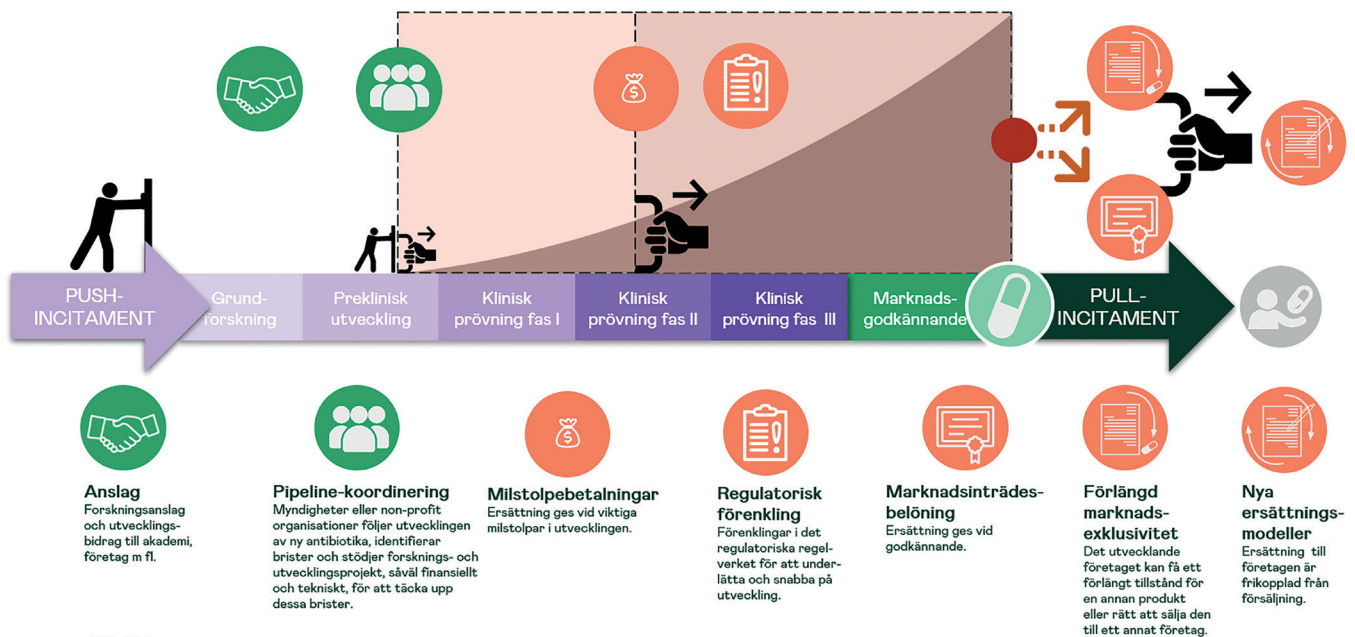
Avsaknad av affärsmodell

När ansvariga myndigheter godkännt ett nytt läkemedel kan det börja användas i hälso- och sjukvården – och det är först då som läkemedelsföretaget får intäkter. Utveckling av läkemedel innebär därför en hög affärsrisk – endast cirka ett av hundra läkemedel når ända fram till marknadsgodkännande. För att företagen ska investera i sådan verksamhet krävs att ersättningen matchar risken och att den 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 den logiken. De nya produkterna ska helst "låsas in" för att minska risken att ny resistens uppstår och bara användas när befintliga behandlingsalternativ är uttömda. Med rådande affärsmodell innebär det att företaget inte får någon intäkt. Det finns redan exempel på SME-företag som i detta skede gått i konkurs eller tvingats byta till ett annat terapiområde, med konsekvensen att det antibiotikum som godkännts inte längre finns att tillgå. Utan ekonomiska incitament är det mycket få företag som är villiga att ta den affärsrisk 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 helt upphör.

En annan faktor när det gäller affärsmodellen är att antibiotika – till skillnad från många andra läkemedel – i de flesta fall används under mycket korta behandlingstider vilket ytterligare begränsar företagets intäktsmöjligheter.



Push-mekanismer

Många av de pågående internationella insatserna för att få fram nya antibiotika är så kallade push-mekanismer, som går ut på att "putta fram" nya möjliga substanser och mekanismer som kan utgöra grund för fortsatt läkemedelsutveckling. Det handlar till stor del om finansiering 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 är *AMR Action Fund* där en rad läkemedelsföretag gått samman för att i samarbete med offentliga företrädare skapa en långsiktigt hållbar pipeline av antibiotikasubstanser.

För de forskande läkemedelsföretagen är *AMR Action Fund* och övriga push-initiativ viktiga eftersom de skapar uppslag för läkemedelsutvecklingen fram till ett nytt godkänt antibiotikum som är läkemedelsföretagens specifika kompetens. Det är lätt att tänka att forskningen som leder fram till en ny substans eller mekanism är det avgörande steget för att få fler nya antibiotika, men det är snarare det första steget av många för att få fram en godkänd produkt som kan finnas tillgänglig på apotek och i hälso- och sjukvården.

Pull-mekanismer

När en ny substans eller mekanism är identifierad utgörs den fortsatta utvecklingen – liksom för de flesta andra läkemedel – av en preklinisk och en klinisk del. Under denna utvecklingsfas blir så kallade pull-mekanismer viktiga. Det handlar om att företag som sätter ett nytt antibiotikum på marknaden ska få en ersättning som är helt eller delvis frikopplad (*fully* eller *partially delinked*) från framtida försäljningsvolym.

Det finns också konsensus om att företagens ersättning i en pull-mekanism inte ska vara kopplad till användningen/försäljningen av läkemedlet – den ska vara *delinked*. Detta eftersom en koppling till användningen riskerar att driva på resistensutvecklingen. Det finns vissa huvudtyper av pull-mekanismer som diskuterats men extremt få har prövats i realiteten.

När det kommer till att pröva pull-mekanismer har Sverige för närvarande en globalt uppmärksam roll tillsammans med bland annat Storbritannien och USA. Regeringen har gett Folkhälsomyndigheten i uppdrag att genomföra en pilot som prövar en ersättningsmodell för företag som säkerställer tillgång till så kallade 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,

Pull-mekanismer

Marknadsinträdesbelöning: Företaget som har tagit det nya antimikrobiella läkemedlet till marknaden får en ekonomisk belöning vid marknadsgodkännande.

Förlängd marknadsexklusivitet /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.

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

som uppmärksammats inom EU. För att driva på utvecklingen av nya antibiotika och säkerställa tillgänglighet i olika länder kommer en rad modeller och mekanismer sannolikt att behöva kombineras.

Viktigt att påtala är att huvudsyftet med den ersättningsmodell som testas i Folkhälsomyndighetens pilot är att säkerställa tillgänglighet till redan färdigutvecklade spets-antibiotika på den svenska marknaden. Således är det inte formellt en pull-mekanism för att driva fram helt nya produkter. Men om flera länder inför motsvarande garanterade ersättningar för tillgängliggörande av antibiotika uppstår på sikt sannolikt en fungerande marknadsmodell. I kombination med "riktiga" pull-mekanismer kommer det att skapa kommersiellt rimliga villkor för tillgängliggörande av nya antibiotika. Nästa steg i den svenska piloten bör vara att utveckla en värdebaserad ersättning som kan ersätta den nuvarande garanterade budgetbaserade ersättningen på upp till fyra miljoner kronor årligen per antibiotikum.

Arbetet med att tillgängliggöra nya spets-antibiotika torde leda till värdefulla insikter som också kan användas i Folkhälsomyndighetens och TLV:s regeringsuppdrag att stärka tillgängligheten till äldre, befintliga antibiotika. Det är önskvärt att detta uppdrag utmynnar i ett förslag om att företag kan få en särskild premie – motsvarande dess värde och betydelse i terapin – för att fortsätta tillhandahålla äldre antibiotika på den svenska marknaden.

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 dessutom skiljer sig från varandra. Lif och medlemsföretagen har genomfört studier som visar hur företagen skulle kunna få en värdebaserad ersättning vilka vi hoppas kan utgöra utgångspunkter 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" som används för andra läkemedel. IHE (Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi) har i samverkan med våra medlemsföretag vidareutvecklat grunderna för en sådan värdebaserad ersättning. Nationella värdebaserade ersättningsmodeller är värdefulla komplement till pull-mekanismer som *Transferable Exclusivity Extension* (TEE) – den mekanism på EU-nivå som den europeiska läkemedelsindustriföreningen EFPIA ser som mest intressant.

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

Förlängd marknadsexklusivitet/ *Transferable Exclusivity Extension* (TEE)

Begreppet TEE finns beskrivet i den vetenskapliga litteraturen. Förslaget från EFPIA går ut på att ett forskningsbaserat företag som lyckas ta ett nytt värdefullt antibiotikum till marknaden – som kompensation och incitament – ska ges rätt att förlänga patenttiden för en annan produkt. Denna rätt är tänkt att antingen kunna nyttjas för en produkt inom företagets egna portfölj eller kunna säljas till ett annat företag.

TEE har flera viktiga fördelar:

- TEE kan genomföras via EU-lagstiftning.
- TEE kräver inte offentlig finansiering i förväg och är inte beroende av en medlemsstats ekonomi eller förändringar av 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 intresset 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 eftersom patentet förlängs för ett annat läkemedel.
- Det skulle vara ett komplement till EU-initiativ som exempelvis HERA (*Health Emergency Preparedness and Response Authority*) samt olika nationella initiativ som syftar till garanterad ersättning till företagen för att de tillgängliggör sitt antibiotikum.
- Det ger EU möjlighet att leda utvecklingen av en ny form av incitament som sedan kan användas i fler delar av världen.

Det behövs både push- och pull-mekanismer

Incitament som skapar såväl push som pull måste utvecklas och implementeras. Som ett litet land har Sverige möjlighet att bidra dels genom samverkan med andra länder globalt och inom EU, dels genom att fokusera på några former av incitament där Sverige har rätt förutsättningar för att utgöra ett "testland". Projekt inom ramen för det nationella forskningsprogrammet om antibiotikaresistens spelar en viktig roll i tidig forsknings- och utvecklingsfas. Folkhälsomyndigheten har inom ett av myndighetens uppdrag föreslagit att Sverige ska fokusera på initiativ av typen pipeline-koordinering.

Lif delar uppfattningen att Sverige har goda förutsättningar för pipeline-koordinering, där finansiering från Vetenskapsrådet för ENABLE-2 möjliggör en fortsatt verksamhet i Sverige. Verksamhetens omfattning är dock inte heltäckande och behöver långsiktigt stärkas för att bli en fullskalig infrastruktur för pipeline-koordinering.

Lif anser också att Sverige bör bygga vidare på det arbete som gjorts i Folkhälsomyndighetens pilot om en ny ersättningsmodell, främst genom att matcha den garanterade ersättningen med det värde som den nya antibiotikaprodukten tillför.

Om en dylik värdebaserad ersättningsmodell kompletteras med en långsiktigt hållbar finansieringsmodell torde det finnas goda förutsättningar för framtida forsknings- och utvecklingsinsatser – och produktansättningar – inom antibiotikaområdet från läkemedelsföretagen.

Sveriges roll under de kommande åren

Sverige har som beskrivits ovan en stark ställning internationellt. Regeringen lyfter tydligt att Sverige arbetar utifrån ett brett, tvärfunktionellt helhetsperspektiv i enlighet med *One Health Approach*. Den svenska strategin är att ta en ledande roll i det fortsatta internationella arbetet. Det finns dokumenterat i såväl den svenska strategin för arbetet mot antibiotikaresistens 2020–2023, som i den tvärsektoriella handlingsplanen mot antibiotikaresistens för 2021–2024. Detta görs enligt regeringen bland annat genom följande insatser:

- Socialminister Lena Hallengren är Sveriges representant och blev i slutet av 2021 utsedd till 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.
- Malin Grape, chef för Folkhälsomyndighetens enhet för antibiotika och vårdhygien, utsågs i början på 2022 till Sveriges AMR-ambassadör för att stärka det svenska arbetet internationellt.
- Sverige är 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 givare till fonden *Antimicrobial Resistance Multi-Partner Trust Fund* som skapats av Världshälsoorganisationen (WHO), FN:s livsmedels- och jordbruksorganisation (FAO) och Världsorganisationen för djurhälsa (OIE) för att stödja låg- och medelinkomstländerns implementering av 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 sampublicationer har visat att sjukdomsutbrott kan förhindras med god djurhållning, vilket minskar behovet av antibiotika, där Sverige varit ett stort föredöme internationellt.
- Sverige bidrog starkt till att nya internationella standarder för AMR i livsmedelskedjan kunde antas av Codex Alimentarius under hösten 2021.
- Sveriges engagemang inom OIE bidrar till en bättre djurhälsa globalt med minskat behov av antibiotika och en säker handel med djur och djurprodukter.
- På EU-kommissionens uppdrag stödjer Sverige andra länder i att effektivisera sitt AMR-arbete.
- I internationella sammanhang går Sverige i täten för att belysa miljöns betydelse för uppkomst och spridning av antibiotikaresistens. Spridning av antibiotika till miljön kan ske exempelvis vid tillverkning och i budgetpropositionen för 2021 aviserade regeringen en försöksverksamhet med en miljöpremie i läkemedelsförmånssystemet.

Lif värdesätter 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 – minskad resistens och ökad tillgång till effektiva antibiotika

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

Inom EU-samarbetet: Sverige agerar som en stark företrädare för etablerandet av pull-mekanismer och andra incitament som skapar förutsättningar för nya antibiotika, samt bidrar till säkerställd tillgänglighet till antibiotika.

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 etablerandet av en eller flera långsiktigt hållbara svenska aktörer för pipeline-koordinering.
- Bidra till arbetet inom PLATINEA-plattformen, huvudsakligen vad gäller frågor om tillgänglighet och modeller 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, bland annat genom att utveckla hållbarhetskriterier inom offentlig upphandling samt gröna incitament inom PV-systemet för att stödja 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 75 år bör byggas på med ytterligare vaccinationer (exempelvis mot influensa och bältros).
- Etablera en svensk industriallians 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, preventiva åtgärder och behandlingar för att motverka AMR.

Vad vi önskar från andra

- Att regeringen använder det svenska ordförandeskapet i EU första halvåret 2023 för att förtydliga hotbilden som antibiotikaresistens utgör och visa upp svenska initiativ och lärdomar som främjar ansvarsfull tillverkning och användning, preventionsarbete samt incitament för utveckling och tillgängliggörande av nya antibiotika. Detta bör leda till att AMR-frågan erhåller erforderligt fokus som den viktigaste läkemedelsfrågan inför och under det svenska EU-ordförandeskapet, och att beslut fattas på EU-nivå som leder till att vi lyckas vända den negativa utvecklingen vad gäller AMR.
- Att regeringen inom ramen för det europeiska samarbetet stödjer förslaget att etablera TEE som ett kraftfullt pull-incitament för utveckling av nya antibiotika.
- Att alla intressenter bidrar till att skapa förutsättningarna för att etablera Sverige som en testmarknad för olika AMR-relaterade initiativ.



Lif är branschorganisationen för de forskande läkemedelsföretagen i Sverige. Vi arbetar för en högkvalitativ vård och tillgång till nya behandlingar genom att stärka den svenska Life Science-sektorn i samverkan med vårdens aktörer, politiker, tjänstemän och patientföreträdare.



De forskande
läkemedelsföretagen