Värdering av och betalning för antibiotika - Litteraturöversikt och utarbetande av förslag för tillämpning i Sverige

Ulf Persson
Sara Olofsson
Rikard Althin

IHE Rapport
2021:1

VÄRDERING AV OCH BETALNING FÖR ANTIBIOTIKA

- LITTERATURÖVERSIKT OCH UTARBETANDE AV FÖRSLAG FÖR TILLÄMPNING I SVERIGE

Ulf Persson

Sara Olofsson

Rikard Althin

IHE – Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi

Citera rapporten som:

Persson U, Olofsson S, Althin R. Värdering av och betalning för antibiotika - Litteraturöversikt och utarbetande av förslag för tillämpning i Sverige. IHE Rapport 2021:1, IHE: Lund.

Pfizer AB har bidragit till finansieringen av denna rapport. Det är författarna ensamma som svarar för analys och rapportens innehåll.

IHE RAPPORT 2021:1

e-ISSN: 1651-8179
ISSN: 1651-7598

Rapporten kan laddas ner från IHE:s hemsida.

www.ihe.se | ihe@ihe.se

Förord

Utvecklingen av antibiotikaresistens har klassats som ett av de största framtida hoten mot människans hälsa. För att hålla tillbaka resistensutvecklingen har användningen av antibiotika, inte minst i Sverige, minskat kraftigt. Detta har dock också medfört minskad lönsamhet på antibiotikamarknaden och under de senaste åren har utvecklingen av antibiotika därför stagnerat. Då utvecklingen av nya antibiotika är central för att bromsa utvecklingen av antibiotikaresistens har flera projekt initierats för att ta fram förslag på hur incitamenten för att få fram nya antibiotika kan stärkas.

Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi (IHE) har på uppdrag av Pfizer AB gjort en genomgång av forskning kring olika metoder för värdering och betalning av antibiotika samt utarbetat ett förslag till metoder och betalningsmodeller i en svensk kontext.

Vi vill rikta ett tack till de experter som deltagit i samtal inom ramen för studien och som delat med sig av värdefulla synpunkter och expertis.

Lund, maj 2021

Peter Lindgren
Verkställande direktör, IHE

Sammanfattning

Antibiotikaresistens har utnämnts till ett av de största framtida hoten mot människans hälsa. Allt fler bakterier utvecklar resistens (motståndskraft) mot ett eller flera typer av antibiotika i huvudsak till följd av en hög användning. Förutom att begränsa och effektivisera användningen av existerande antibiotika finns det därför ett stort behov av att utveckla nya antibiotika för att säkerställa fortsatt effekt mot bakterier som idag är multiresistenta. Trots detta går utvecklingen av nya antibiotika mycket långsamt och flera läkemedelsbolag har valt att lägga ned sin utveckling. Detta beror huvudsakligen på bristande lönsamhet vilket i sin tur beror dels på att priset är lågt då flera värden inte räknas in, dels på att volymen är låg då antibiotika används mycket restriktivt.

Då läkemedel ska prissättas tas vanligen hänsyn till kostnadsbesparingar i sjukvården och vinster i livslängd och livskvalitet direkt kopplade till en förbättrad behandling för den enskilde patienten. Antibiotika är dock även förknippat med betydande indirekta effekter för hela befolkningen (t ex minskad smittspridning, fördröjd resistensutveckling, beredskap i händelse av större utbrott) som inte tas hänsyn till idag vid bedömning av värde. För att lösa detta föreslår flera studier att värdet av antibiotika ska skattas med hjälp av dynamisk modellering som tillåter simulering av breda effekter på hela befolkningen och ett pilottest med denna metod pågår för närvarande i Storbritannien. I Frankrike och Tyskland har man istället tillåtit nya antibiotika att ha ett högre pris genom att ge en extra vikt till dess medicinska fördelar. I Sverige kan antibiotika få ett högre pris genom att värdet av ökad sortimentsbredd och svårighetsgrad vägs in. Detta fångar dock inte viktiga värden som bedöms vara betydligt större än de direkta effekterna för de behandlade patienterna.

Läkemedel betalas för då de används, det vill säga priset sätts per förpackning. På detta sätt skapas en större intäkt för läkemedel som riktar sig mot ett stort behov i samhället. En låg användningen av antibiotika är dock motiverad av att det finns ett stort behov av att bevara dess effekt och av att ha det i beredskap för framtiden. Det stora behovet för samhället speglas därför inte i en större användning. Detta leder till ett marknadsmisslyckande där företaget inte kan räkna med att det är lönsamt att ta fram nya antibiotika trots att det är högst värdefullt för samhället. För att lösa detta problem förespråkas åtgärder från det offentliga som antingen sänker kostnaden för utvecklingen av nya antibiotika (push) eller höjer intäkten för antibiotika som nått marknaden (pull). De flesta är överens om att det idag krävs incitament för att få antibiotika att nå marknaden och det råder en allt större konsensus om att detta bör ske via en ersättning som är loss-kopplad från användningen (de-linkage) och ges i samband med att ett antibiotikum når marknaden, så kallad marknadsinträdes-belöning eller Market Entry Reward (MER). Denna modell testas för närvarande i en pilot i Storbritannien, där ersättningen ska bestämmas i förhandlingar med utgångspunkt i resultatet från en modell konstruerad för att ta hänsyn till antibiotikans totala värde för samhället. En modell med loss-kopplad ersättning testas för närvarande även i Sverige men dess syfte är att säkerställa fortsatt

tillgänglighet till existerande antibiotika och ersättningen är inte värdebaserad. En modell med MER för Sverige har betraktats som mindre lämpligt då det ansetts att Sverige är ett så pass litet land att vi inte kan ha någon direkt påverkan på incitamenten för att ta fram nya antibiotika via en MER.

Vi föreslår en värdebaserad ”Abonnemangsmodell för Antibiotika” inom ramen för ett internationellt samarbete (till exempel EU + USA). Vår bedömning är att det finns goda förutsättningarna för en sådan modell idag eftersom både EU och USA har pågående initiativ för att öka incitamenten för antibiotikautveckling, en första MER modell testas i Storbritannien samt då det nu finns erfarenhet om gemensam koordinering och inköp av covid-19 vaccin i EU. En sådan modell ska bygga på tre delar; (1) en internationell antibiotikafond med budget på 1 miljard USD per antibiotika och inbetalning från bidragande länder baserat på BNP, (2) preferensbaserade vikter för antibiotikans värdedrivare baserat på experimentella studier bland befolkningen, samt (3) en oberoende Antibiotikakommitté som bestämmer ersättningens storlek baserat på det nya läkemedlets profil och preferensbaserade vikter för antibiotika.

I väntan på en full-skalig tillämpning av en sådan modell inom ramen för ett internationellt samarbete föreslår vi att Sverige tar initiativ till en pilot för att ta fram preferensbaserade vikter för antibiotikans värdedrivare med hjälp av en webbaserad enkätstudie bland ett urval av befolkningen. Vår bedömning är att det i nuläget finns ett stort intresse och efterfrågan på nya modeller och att resultatet från en sådan svensk pilot skulle få stor internationell spridning och bidra till debatten om utformningen av incitament för utvecklingen av antibiotika.

Förkortningar

ASMR = Amelioration du service medical rendu, förbättring av medicinsk nytta

ATMP = Avancerade terapiläkemedel

DCE = Discrete Choice Experiment

EEPRU = Policy Research Unit in Economic Evaluation of Health & Care Intervention

ENPV = Expected Net Present Value

HTA = Health Technology Assessment

MER = Market Entry Reward (marknadsinträdesbelöning)

NICE = National Institute for Health and Care Excellence

QALY = Quality-Adjusted Life-Years (kvalitetsjusterade levnadsår)

SME= Small- and medium sized enterprises (små och mellanstora företag)

TLV = Tandvårds- och Läkemedelsförmånsnämnden

VBP = Värdebaserad prissättning

VSL = Värdet av ett statistiskt liv

WTP = Willingness to Pay, betalningsvilja

Innehållsförteckning

Förord ... 2
Sammanfattning ... 3
Förkortningar ... 5
1. Bakgrund ... 7
2. Värdebaserad prissättning och antibiotika ... 10
3. Användarbaserad betalning och antibiotika ... 16
3.1 Sammanfattning och bedömning ... 24
4. Förslag för tillämpning i Sverige ... 27
4.1 Förslag till implementering av en svensk pilotstudie ... 33
Referenser ... 35
Bilaga 1. Modeller för värdering av antibiotika ... 41
Bilaga 2. Modeller för betalning av antibiotika ... 44

1. Bakgrund

I början av 1900-talet var infektionssjukdomar som lunginflammation och tuberkulos en relativt vanlig dödsorsak i Sverige och under den spanska influensan år 1918 dog en majoritet till följd av en bakteriell infektion (1). Flera kirurgiska ingrepp (t ex kejsarsnitt) var förknippade med en betydande risk för att dö till följd av en post-kirurgisk infektion och infektionssjukdomar var en vanlig dödsorsak bland soldater i krig. Dessa risker kom att drastiskt reduceras i och med utvecklingen av antibiotika. Ett av de första och viktigaste antibiotikum, penicillinet, upptäcktes av Alexander Fleming 1928. Förutsättningar för storskalig produktion skapades av Ernst Boris Chain och Howard Walter Florey på 1940-talet och de fick tillsammans med Anders Fleming Nobelpriset 1945 (2).

Tillgången till antibiotika innebar en revolution för folkhälsan och bidrog till en kraftig minskning av sjuklighet och dödlighet i samband med infektionssjukdomar och kirurgiska ingrepp. Det har även möjliggjort behandlingar såsom cytostatikabehandling och transplantationer. Dessutom kom formerna för identifiering (storskalig och systematisk screening) av och massproduktion av antibiotika att bli normgivande för läkemedelsindustrins utveckling. Fram till och med 1970-talet pågick antibiotikans gyllene era då nya former av antibiotika utvecklades i snabb takt. Sedan dess har inga nya former av antibiotika tagits fram, utan nya antibiotika utgör olika typer av kombinationer av existerande former (3).

Penicillinets uppfinnare varnade tidigt för att det fanns en baksida med antibiotika (2). Mikroorganismer har en tendens att förändra sig för att möta hotet från antibiotika och på så sätt ge upphov till infektioner som inte är mottagliga för behandling, det vill säga utvecklar resistents. Det uppstår ett så kallat selektionstryck då bakterier som inte är motståndskraftiga dör medan de som överlever kan vidarebefordra resistensgenen till nästa generation. Detta problem kom att bli alltmer påtagligt med tiden och har under senare år kommit att klassas som ett av de största framtida hoten mot människors hälsa. Skälet är framför allt en storskalig användning bland både människor och djur. Varje år dör omkring 700 000 personer (4) till följd av multiresistenta bakterier och om utvecklingen fortsätter i samma takt kommer 10 miljoner människor att dö varje år 2050 (5). Detta motsvarar ungefär antalet dödsfall i cancer varje år idag. I Sverige rapporterades 15 000 fall med antibiotikaresistent sjukdom 2018 och antalet förväntas dubbleras fram till år 2030 (6). Resistensutvecklingen kommer även göra det svårare att utföra vissa behandlingar (kirurgi, cytostatikabehandling), öka risken i samband med en framtida pandemisk influensa och ha en betydande påverkan på ekonomin.

För att bemöta hotet om resistensutveckling har användningen av antibiotika begränsats i flera länder. Sverige är ett av de länder som har gått längst och har idag bland den lägsta användningen av antibiotika i Europa (7-9). En minskad användning av antibiotika är förknippad med en minskad förekomst av resistens, men det är oklart hur starkt sambandet är för all typ av användning (3).

Minskad användning kan inte heller vara det enda svaret på att förhindra resistensutveckling. All antibiotika kommer förr eller senare att leda till resistens eftersom det hör till mikroorganismers natur att förändra sig och bilda resistens. De antibiotika som finns tillgängliga idag kommer därför oundvikligen minska i effekt över tid. Därför finns det också ett alltmer akut behov av nya antibiotika (2, 10).

Sedan 1990-talet har dock utvecklingen av antibiotika tappat fart och flera stora läkemedelsbolag har lämnat marknaden (10, 11). Antalet antibiotika som tas ur bruk är idag större än antalet antibiotika som introduceras på marknaden. De främsta orsakerna till detta är att det dels är svårt och kostsamt att genomföra kliniska prövningar, dels att den minskade användningen ger allt lägre avkastning på den forskning som läkemedelsbolagen finansierar. Kostnaden för att ta fram ett nytt antibiotikum kan uppgå till 1-2 miljarder USD (10, 12). Trots att det ur samhällets perspektiv vore lönsamt att ta fram nya antibiotika är detta ofta inte lönsamt ur det privata företagets perspektiv eftersom prissättningen inte tar hänsyn till det fulla värdet och att den låga användningen leder till en låg försäljning. I Sverige finns alltfler antibiotika som tas ifrån marknaden på grund av bristande lönsamhet (13). Detta är en form av marknadsmisslyckande som skapar ett mindre utbud av antibiotika än vad som är optimalt ur ett samhällsperspektiv.

Det finns två huvudsakliga angreppssätt för att öka utbudet av nya antibiotika. Det ena kallas för ”push-faktorer” och innebär att det offentliga ger direkt stöd åt forskning och utveckling. Det andra kallas för ”pull-faktorer” och innebär att det skapas bättre incitament för att investera i forskning och utveckling (10). Under senare år har det utvecklats flera förslag på hur dessa faktorer kan utvecklas rent praktiskt. Mycket fokus har lagts på ”pull-faktorer” då de generellt anses ha en högre potential för att öka takten i utvecklingen av nya antibiotika.

Ju högre pris som kan sättas och ju större volymer som kan säljas, desto större blir läkemedelsföretagets intäkt och därmed ökar också deras incitament att ta fram nya läkemedel. Inom antibiotikaområdet finns stora utmaningar vad gäller både pris och volym. Myndigheterna som tar ställning till om läkemedel ska ingå i subventionssystemet tar idag inte hänsyn till viktiga värdedrivare för antibiotika (t ex minskad smittspridning, minskad resistensutveckling och behov av beredskap i händelse av större utbrott av smitta) vilket innebär att antibiotika inte i samma utsträckning som mer traditionella läkemedel kan tillgodogöra sig sitt mervärde för samhället i prissättningen. Den låga användningen för att minska antibiotikaresistensen innebär dessutom att volymen i försäljningen blir låg. Det finns en allt större konsensus om att dessa problem måste lösas för att säkerställa att antibiotika fortsätter att finnas tillgängligt och att läkemedelsföretag fortsätter att satsa på att ta fram nya antibiotika. Denna rapport redogör och diskuterar de förslag som tagits fram utifrån ett svenskt perspektiv. Avsnitt 2 beskriver utmaningar och lösningar för att hantera värdering av antibiotika och avsnitt 3 beskriver utmaningar och lösningar för att hantera betalning

av antibiotika. Dessa avsnitt bygger på en litteraturöversikt. Detaljer över ingående referenser i avsnitt 1 och 2 redogörs för i Bilaga 1 och 2. I avsnitt 4 ger vi ett förslag för en modell för betalning och värdering av antibiotika i Sverige baserat på avsnitt 2 och 3 samt intervjuer med två experter i Sverige.

2. Värdebaserad prissättning och antibiotika

Värdebaserad prissättning (VBP) är en styrande princip för prissättning av läkemedel i Sverige. Detta innebär att läkemedel prissätts primärt, men inte enbart, baserat på det upplevda eller uppskattade värdet av en produkt eller tjänst till kunden (samhället) istället för baserat på kostnaden för produkten eller dess historiska pris. De värden som det tas hänsyn till vid bedömning av traditionella läkemedel inkluderar dels hälsovinster för den behandlade patienten i form av antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår (Quality-Adjusted Life-Years, QALYs), dels kostnadsbesparingar inom sjukvården och besparingar inom andra sektorer såsom till exempel omsorgen av äldre och personer med funktionsnedsättning. Effekten av läkemedlet som uppmätts i kliniska prövningar utgör underlag för skattningen av värdet.

Antibiotika skiljer sig i viktiga avseenden från traditionella läkemedel vilket gör det utmanande att skatta dess värde med denna ansats. För det första är studier som är designade för att visa att antibiotika inte är sämre än jämförelsealternativet (så kallade icke-inferiöra studier, non-inferiority trials) normen för kliniska studier av antibiotika. Detta beror på att studier som visar en förbättring av utfall (superiority trials) förutsätter att man lyckas inkludera patienter med resistens vilket skulle kräva mycket stora studiepopulationer. Dessutom förutsätter en sådan studie att man inte behandlar de patienter som ingår i placebo-armen trots att de har en svår och resistent infektion, vilket vore oetiskt. Då den kliniska studien inte har designats för att uppvisa en förbättrad effekt kan den inte användas för att stödja ett högre värde trots att det nya läkemedlet kan ha fördelar i förhållande till jämförelsealternativet. Ett sätt att hantera detta är att istället skatta effekten indirekt baserat på surrogatmått i form av farmakokinetik (PK), läkemedelskoncentrationen över tid, och farmako-dynamik (PD), observerad effekt av PK. Ett annat sätt är att använda observationsstudier av patienter behandlade i klinisk praxis (11).

För det andra så ger antibiotika till skillnad från traditionella läkemedel upphov till indirekta effekter utöver den direkta effekt som behandlingen har för den enskilde patienten. Genom att använda antibiotika minskar risken för smitta för andra i befolkningen (*transmission value*). Samtidigt ger användning upphov till resistens vilket innebär att effekten av antibiotika avtar över tid och därför inte är lika effektivt för framtida patienter. Detta är former av så kallade externa effekter (externalities) som uppkommer när en produkt eller verksamhet ger upphov till okompenserade sekundära effekter. I båda fallen innebär det att någon annan än parterna får bära kostnaden för, eller åtnjuta nyttan av, de externa effekterna. Om parterna kan förhandla sig fram till en kompensation för de uppkomna externa effekterna så internaliseras de och övergår till att vara effekter som marknaden kompenserar för. Detta leder i sin tur till en mer effektiv resursallokering.

Nya typer av antibiotika kan också bidra med att minska resistensen genom att de skapar en större sortimentsbredd (*diversity value*), kan rikta sig mot ett snävare spektrum (*spectrum value*) eller bidra med en ny verkningsmekanism (*novel action value*) (11). En större sortimentsbredd kan minska selektionstrycket, det vill säga försvåra möjligheten för bakterier att utveckla resistens, genom att tillgång till ett nytt antibiotikum gör det möjligt att till exempel välja mellan flera olika typer av antibiotika och/eller pausa användningen av ett existerande antibiotikum med risk att utveckla resistens. Antibiotika med ett snävare spektrum kan också minska utvecklingen av resistens eftersom de till skillnad från antibiotika med bredare spektrum inte leder till indirekt skada (”collateral damage”) genom att mottagliga mikroorganismer i människokroppen (t ex på huden, i magen) utvecklar resistens och kan orsaka infektion i framtiden. Antibiotika med en ny verkningsmekanism kan minska utvecklingen av korsresistens, det vill säga att resistensutvecklingen mot ett läkemedel ökar resistensutvecklingen mot ett annat.

Användning av antibiotika möjliggör behandlingar som kirurgi och cytostatikabehandling eftersom de förebygger och behandlar infektioner som är kopplade till dessa behandlingar (*enablement value*) (11).

Slutligen kan antibiotika ha ett försäkringsvärde eller beredskapsvärde i händelse av större utbrott av en infektionssjukdom (*insurance value*). I samband med spanska influensan 1918 dog, som tidigare nämnts, en majoritet av en bakteriell infektion. Om effektiva antibiotika hade funnits tillgängligt i samband med pandemin skulle därför många liv ha kunnat räddas. Försäkringsvärdet för antibiotika delas ibland upp i två delar (11, 14). Den första delen består i det förväntade värdet av att begränsa eller helt undvika användning av nya antibiotika för att bevara deras effekt i händelse av ett större utbrott. Detta kallas ibland för *konserveringsvärde* (14) eller *optionsvärde* (1). Den andra delen består i värdet av minskad risk i sig. Då individer generellt är riskogillare finns det anledning att anta att det finns en betalningsvilja för att undvika ett större utbrott som är högre än det förväntade värdet av hälsoförlusten och kostnaden.

Dessa värden refereras till i flera studier (14-17). Värdet av ett snävare spektrum och ny verkningsmekanism ses dock inte alltid som separata värdedrivare (15). Outtersson och Rex förkortar värdedrivarna till ”STEDI” (spectrum, transmission, enablement, diversity, insurance) (17). Värdet av en ny mekanism ingår inte i STEDI eftersom det i Rothery et al. (14) antas att detta fångas indirekt via de andra värdedrivarna (14). Sammanfattningsvis finns det en viss konsensus om värdedrivarna för antibiotika, men det råder samtidigt oklarhet i hur de kan kombineras och skattas. Förespråkandet av värdedrivare som inte ingår i den traditionella kostnadseffektanalysen är inte begränsad till området för antibiotika. I Lakdawalla et al. 2018 (ISPOR Special Task Force Report) (18) förespråkas en vidare syn på vad som utgör värde inom hälso- och sjukvården och 12 olika värde-

drivare (elements of value) presenteras, inklusive ”insurance value” och ”fear of contagion” som kan liknas vid ”transmission value”.

Trots att antibiotika skiljer sig från traditionella läkemedel i flera avseenden finns det inga specifika riktlinjer för utvärdering av dessa läkemedel. I en genomgång av beslut kring antibiotika bland åtta HTA myndigheter i 5 länder (Frankrike, Tyskland, Spanien, Skottland, England och Wales) fann man att några (Frankrike och Tyskland) tog hänsyn till en del av dessa värdedrivare kvalitativt men ingen inkluderade dem systematiskt eller kvantitativt. Tyskland och Frankrike har börjat ta hänsyn till att antibiotika har specifika värden i samband med bedömning av klinisk effekt (19). Sedan 2015 tillåter Frankrike en högre prissättning för antibakteriella läkemedel även om de bara klassas ha mindre medicinska fördelar (ASMR IV). Normalt tillåts detta endast för läkemedel med måttliga, viktiga eller betydande medicinska fördelar (ASMR I-III). I Tyskland kan vissa antibiotika undantas från att prissättas i förhållande till generiska jämförelsealternativ trots att det saknas evidens för att det har en bättre klinisk effekt (20). I en genomgång av beslut från Tandvårds-och läkemedels-förmånsnämnden (TLV) (21-23) finns ett resonemang om att det är angeläget med ökad sortiments-bredd i beslutet för Cayston (21). I övrigt tas ingen hänsyn till de extra värdedrivare som kan vara förknippade med antibiotika. Det faktum att det finns värden förknippade med antibiotika som inte beaktas av HTA myndigheter är ett problem eftersom det i förlängningen leder till minskade incitament att ta fram nya antibiotika trots att de skulle medföra ett stort värde för samhället.

Värdet av antibiotika kan behöva modelleras för att ta hänsyn till den kliniska effekten via surrogatmått, de indirekta effekterna för befolkningen samt olika möjliga strategier att använda antibiotikan i klinisk praxis, vilka ofta skiljer sig från den kliniska prövningen (11). Inom vaccinområdet finns redan en del erfarenhet av att modellera effekter på befolkningen. I samband med ett forum för olika intressenter inom antibiotikaområdet i Storbritannien ansåg därför många deltagare att det vore en fördel om de aktörer som idag utvärderar vaccin också får ansvar för att utvärdera antibiotika (24). I Sverige är det framförallt Folkhälsomyndigheten som utvärderar vaccin.

Det finns relativt väletablerade metoder för att ta hänsyn till minskad smittspridning och resistens-utveckling (14, 16, 25). Metoden består i en så kallad dynamisk modellering som (förenklat) delar upp populationen i ej infekterade och infekterade, samt de infekterade i de som är mottagliga respektive resistenta mot behandling. Då det tar längre tid för de med resistens att bli friska ökar andelen med resistent infektion över tid. En begränsning med dessa modeller är att de kan bli relativt komplexa och svåröverskådliga. Dessutom kräver de data som kan vara svår att få tillgång till. De blir därför ofta beroende av expertutlåtanden vilket ökar osäkerheten. Modellerna kan via olika scenarier även ta hänsyn till sortimentsbredd (diversity value) och konserveringsvärde/optionsvärde. Värdet av sortimentsbredd kan simuleras genom att jämföra utfallet av resistensutvecklingen med olika kombinationer. Gordon visar till exempel utfallet av att introducera ett nytt antibiotikum som

ensamt förstahandsval alternativt andrahandsval eller en strategi där det nya antibiotika används tillsammans med ett existerande antibiotikum i första linjen eller i båda linjer (16). Värdet av att ha antibiotikan i beredskap (optionsvärde) kan simuleras genom att jämföra utfallet av smittspridning och resistens med ett scenario där antibiotikan används direkt och ett scenario där antibiotikan hålls i beredskap. Skillnaden i värde mellan dessa scenarier utgör det så kallade optionsvärdet (1).

I en enklare simulering av värdet av den direkta effekten för den behandlade patienten och den indirekta effekten i form av minskad smittspridning och ökad sortimentsbredd, visar Morton et al. att värdet av den indirekta effekten i form av minskad smittspridning kan ha långt större värde än den direkta effekten (74 % av QALY vinsten och 59 % av besparingarna). Därför är det avgörande att inkludera denna effekt för att få en korrekt bild av värdet av nya antibiotika (19). Morton et al. visar också på de stora värden som nya antibiotika kan skapa. Ett hypotetiskt antibiotikum mot karbapenemresistent Acinetobacter (CRAB) skulle kunna leda till en vinst av 48 372 QALY och besparingar på 471 miljoner EUR i Europa. Om varje QALY värderas till 50 000 EUR, skulle detta innebära ett totalt värde om nästan 3 miljarder EUR.

Ett viktigt värde som inte ingår i denna modellering är försäkringsvärdet, det vill säga värdet av att förhindra större utbrott av smitta. Då individer generellt är riskogillare ser de flesta ett värde i att minska risk, vilket bland annat syns på försäkringsmarknaden där premieintäkterna överstiger det förväntade värdet av förlusterna (utbetalningarna). Preferenser för riskreduktion kan mätas i så kallade betalningsviljestudier (willingness to pay, WTP) där respondenter ställs inför ett hypotetiskt scenario där de kan betala för att minska risk. Denna metod används bland annat för att härleda värdet av att minska risk för dödsfall i trafiken (26) och Trafikverket har sedan 30 år tillbaka tillämpat värden från denna typ av studier i sina samhällsekonomiska kalkyler av investeringar i infrastruktur (27). Det saknas dock för närvarande studier av betalningsviljan för att undvika större utbrott av smitta. Det närmsta exemplet är en studie av betalningsviljan för Tamiflu i Norge (28). Hur betalningsviljan ska inkluderas i den hälsoekonomiska analysen är oklart. Det kan motivera ett högre tröskelvärde för antibiotika, det vill säga en högre kostnad per vunnet QALY. Detta ges redan idag för svårare sjukdomar (29) och sällsynta sjukdomar (30) delvis med utgångspunkt i att samhället har en preferens för att ge ett högre värde för behandling av dessa sjukdomar.

Det är inte bara försäkringsvärde som saknas i de förslag som tagits fram för att modellera värdet av antibiotika. Även värdet av ett smalare spektrum (spectrum value) och möjliggörandevärde (enablement value) exkluderas. Dessa värden är samtidigt de som lyfts fram som särskilt angelägna i en diskussion mellan olika intressenter i Australien (31).

I England har EEPRU (Policy Research Unit in Economic Evaluation of Health & Care Interventions) utvecklat ett förslag om hur det förväntade värdet av antibiotika kan beräknas för att

användas som underlag för utvärderingar av NICE (National Institute for Health and Care Excellence). I detta förslag ingår att skatta värdet med hjälp av dynamisk modellering som tar hänsyn till värdet av minskad smittspridning och resistensutveckling. Modellering av smittspridning mellan individer hanteras med fördel i en dynamisk, snarare än i en statisk, modell. En statisk modell är enklare och snabbare att utveckla och implementera än en dynamisk, men eftersom tidsfaktorn saknas kan inte smittspridning över tid modelleras. En statisk modell är tidslös och används för att jämföra väldefinierade situationer med varandra, t ex behandling A mot B i en given tidsperiod. Att inkorporera tid som ett mått på vissa kvantiteter, som t ex man-timmar, betyder inte att modellen per automatik blir dynamisk (32, 33).

I en dynamisk modell spelar tiden en avgörande roll och tillåter modellen att beskriva hur en situation förändras från en tidpunkt till nästa. Det vill säga, modellen beskriver förändringen från en tidpunkt till nästa, snarare än skillnaden mellan alternativa situationer. Notera att förändringen över tid, hastigheten på förändringen samt förändringen i hastigheten kan modelleras i en dynamisk modell givet att mängden och kvaliteten på data är bra nog för att tillåta en skattning av en kontinuerlig funktionsform (32, 33).

Utfallet i EEPRUs modell ska beräknas i form av nettohälsovinsten för befolkningen. Detta innebär att modellen först används för att skatta den förväntade kostnaden och QALY-vinsten per patient. Därefter omvandlas kostnaden till en QALY-förlust genom att divideras med alternativkostnaden för hälsa, det vill säga det belopp som tillåter att en ny intervention implementeras i sjukvården utan att den totala hälsovinsten i sjukvården minskar vid en given sjukvårdsbudget (15 000 £ per QALY). Nettohälsan per patient beräknas sedan genom att subtrahera QALY-förlusten per patient från QALY-vinsten per patient. Slutligen multipliceras nettohälsan per patient med den population som kan komma att behandlas under modellens tidshorisont för att nå fram till nettohälsovinsten för hela befolkningen. Eftersom modellen inte innehåller kostnaden för den nya behandlingen kan detta utfall användas för att bedöma värdet av den nya behandlingen och utgöra underlag för eventuella förhandlingar om ersättning (14).

Angreppsättet av EEPRU bygger dock på utgångspunkten att det finns en given sjukvårdsbudget som inte får överskridas och att nya interventioner därför inte får överstiga en viss kostnad för att undvika att tränga ut annan sjukvård och därmed minska den totala hälsovinsten av sjukvård. Detta resonemang bygger således på att beslutsfattarna är de som ska ha rätt att definiera samhällets preferenser. Dessa utgångspunkter är inte förenliga med ekonomisk välfärdsteori som säger att en åtgärd bidrar till att öka välfärden så länge som befolkningens betalningsvilja är högre än kostnaden (34, 35). I Sverige finns ingen uttalad motivering till vad som ska ligga till grund för bedömningen av betalningsviljan för hälsa. Samhällsperspektivet ska dock vara styrande för vad som ska anses vara kostnadseffektivt och TLV har refererat till Trafikverkets värde av ett statistiskt liv (VSL) vid

bedömning av en rimlig nivå för värdet av ett QALY (36). Under senare år har flera exempel visat på att budgeten för sjukvård och läkemedel ska betraktas som flexibel. Till exempel tillförde staten pengar till regionerna för att täcka kostnaden för hepatit C behandling och det har varit en diskussion om statens roll vid finansieringen av avancerade terapiläkemedel (ATMP) (37, 38). Inom resistens-hanteringen pågår dessutom initiativ från olika samhällssektorer (jordbruket, sjukvården, smitt-skydd) och det kan därför vara rimligt att särskilt inom området för resistenshantering betrakta resurserna som mer flexibla och inte fast i bestämda stuprör. Dessa förhållanden ger stöd för att det är befolkningens betalningsvilja som ska vara styrande för att bestämma värdet av nya läkemedel. Idag saknas dock referens för detta värde eftersom TLV:s tröskelvärde inte längre är i linje med det VSL som används av Trafikverket (39).

Vid en skattning av värdet av ett nytt antibiotikum är det också viktigt att ta i beaktning att denna typ av behandling är förknippad med flera specifika typer av osäkerheter. Till exempel beror värderingen på hur resistenshanteringen ser ut i stort i den specifika kontexten. Om Sverige till exempel ändrar strategi och tillåter en större användning av antibiotika, kan värdet av att minska resistens-utvecklingen öka. Det beror också på hur utvecklingen av resistens ser ut för andra läkemedel. Dessutom är det en stor osäkerhet kring vilken diskonteringsränta som ska användas. Diskonterings-räntan används för att omvandla framtida kostnader och QALY-vinster till dagens värde. Eftersom de flesta föredrar att få en krona eller hälsovinst idag framför imorgon så ska värdet normalt räknas ned för att ta hänsyn till att en krona eller QALY-vinst långt i framtiden har ett lägre värde idag (40).

Sammanfattningsvis finns det värden förknippade med antibiotika som inte tas hänsyn till av TLV idag. Detta kan leda till att färre antibiotika blir tillgängliga än vad som är optimalt för samhället. Dessa värden kan inkluderas genom att använda surrogatmått, dynamisk modellering samt tröskelvärde baserat på befolkningens betalningsvilja. Det kvarstår dock ett ganska stort behov av fortsatt forskning för att fastställa de tekniska och empiriska grunderna för detta. De förslag som tagits fram redogörs för i mer detalj i Bilaga 1. Även om ett antibiotikum tilldelas ett pris som reflekterar dess värde så kvarstår dock dilemmat att det är önskvärt från samhället sida att hålla tillbaka och begränsa dess användning. Då dagens betalningssystem bygger på att läkemedelsföretag får betalt då läkemedlet används kan detta leda till mycket liten avkastning trots ett högt pris. Det finns därför en allt större konsensus kring att betalningen för antibiotika måste frikopplas från användningen och flera experiment för att undersöka en modell för detta pågår.

3. Användarbaserad betalning och antibiotika

För att begränsa utvecklingen av antibiotikaresistens har användningen av antibiotika reducerats till mycket låga nivåer i flera länder och Sverige är ett av de länder som gått längst med en restriktiv användning. Detta leder till att företagens intäkter minskar och försvagar lönsamheten och incitamenten för att ta fram nya antibiotika. Samtidigt är en viktig kompletterande strategi för att hantera antibiotikaresistens just att öka utbudet av nya antibiotika (5). Målet att öka utbudet av antibiotika samtidigt som man begränsar efterfrågan innebär en konflikt med marknadens principer. Denna målkonflikt har, i takt med en allt restriktivare användning av antibiotika, blivit alltmer problematisk och försvåras av att kostnaden för att ta fram ett nytt antibiotikum är så pass hög (1-2 miljarder USD) och att det finns anledning att hålla en del av de nya antibiotika som reserv vilket medför i princip obefintlig användning. Flera företag har övergett antibiotikamarknaden (2018 var endast 8 större läkemedelsföretag aktiva inom antibiotikaforskningen jämfört med 18 år 1990 (41)) och idag är det främst små och mellanstora företag (SME) som står för utvecklingen. Dagens pipeline för antibiotika är mycket liten och otillräcklig för att kunna hjälpa till i hanteringen av de mest prioriterade hoten. I januari 2020 fanns det 41 antibiotika i fas I-III studier, varav få har ny mekanism eller riktar sig mot prioriterade mikroorganismer (virus, bakterier). Dessutom väntas endast omkring en tredjedel nå marknaden (42). För att uppnå en tillräcklig utvecklingstakt bör målet vara cirka ett nytt antibiotika mot ett högt prioriterat område per år (43).

För att ta ställning till om det är värt att satsa på att ta fram ett nytt antibiotikum utgår företaget från det förväntade nettovärdet (expected net present value, ENPV), det vill säga de förväntade intäkterna minus de förväntade kostnaderna, med hänsyn tagen till sannolikheten för att projektet blir framgångsrikt. Kostnaden för att ta fram ett nytt antibiotikum är omkring 1-2 miljarder USD och ett rimligt ENPV bedöms vara omkring 200-300 miljoner USD (43). För att stimulera en högre innovationstakt kan det offentliga öka ENPV genom att sänka kostnaderna för att ta fram ett nytt antibiotikum (push) och/eller öka intäkterna för ett framtaget antibiotikum (pull). Push-åtgärder innebär att en viss del av risken tas av det offentliga eftersom endast en minoritet av de antibiotika som prövas når marknaden. Pull-åtgärder innebär istället att risken kvarstår hos utvecklaren och dessa incitament kan därför behöva vara större för att kompensera för detta.

Flera initiativ har föreslagit *forskningsanslag* för grundforskning och prekliniska studier, primärt riktade mot universitet och forskningsinstitut. Dessa utvecklingsstadier är förknippade med en hög osäkerhet vilket gör det svårt att finna privata finansiärer (5, 43). En del initiativ föreslår även att det offentliga bidrar med delar av finansieringen av den kliniska prövningen (fas I-III). Till exempel föreslår GUARD ett stöd i form av *efterskänkbara lån* (forgivable loan) vilket endast betalas tillbaka om läkemedlet når marknaden. Stödet bygger på att annan privat finansiering ingår och avtar med klinisk prövningsfas (75 % för fas I/II och 50 % för fas III) (43). Andra push-åtgärder som föreslagits

handlar om, *pipeline-koordinatorer* som övervakar utvecklingen av nya antibiotika och löpande identifierar behov för stödåtgärder (15) samt *förenklingar i reglerna* för att ta fram nya antibiotika. Idag pågår flera internationella och nationella initiativ för att stödja utvecklingen med offentliga medel (t ex CARB-X[1], GARDP[2]). Under perioden 2009-2018 investerade den svenska staten cirka 60 miljoner kronor per år i forskning och utveckling av antibiotika. Majoriteten av detta stöd gick till universitet (44). De flesta bedömare är dock överens om att det inte räcker med push för att få fram nya antibiotika eftersom detta inte kan åstadkomma ett positivt ENPV för företaget (12). För att nå upp till en tillräcklig ENPV krävs istället en kompletterande strategi i form av så kallad pull, det vill säga säkerställa en tillräckligt hög intäkt för ett antibiotikum som nått marknaden.

Ett sätt att hantera denna problematik är att ge antibiotika en betydande *prispremie* som kompenserar för den låga användningen. Denna lösning förutsätter dock extremt höga priser för att företagets ENPV ska bli positivt. Towse et al. (12) simulerar ENPV för ett hypotetiskt antibiotikum och skattar att priset per behandling skulle behöva öka från 1 680 USD till 14 596 USD för åstadkomma ett positivt ENPV utan andra stödåtgärder. Med andra push-stödåtgärder (förlängning av patent, 50% offentlig finansiering av utvecklingskostnaderna och regellättnader, endast en Fas III för flera indikationer) skulle priset fortfarande behöva vara högt (4 493 USD) och det skulle fortfarande finnas en betydande osäkerhet kring huruvida priset ger tillräcklig ENPV med tanke på att prisnivån behöver ta hänsyn till framtida osäkerhet i resistensutveckling. Ett ytterligare problem med denna lösning är att det kan minska benägenheten att använda antibiotika trots att det behövs, det vill säga leda till underbehandling, samt till eventuella budgetproblem för användarna (sjukhusen/regionerna) i samband med större utbrott av smitta. I Frankrike och Tyskland har dock den huvudsakliga strategin varit att tillåta en högre prissättning för antibiotika (20). TLV ställer sig skeptisk till en modell med höga styckpriser för en svensk kontext eftersom (i) den begränsade användningen skulle förutsätta extremt höga priser vilket skulle kunna öppna upp för parallellimport, (ii) en obefintlig användning skulle fortfarande leda till en obefintlig intäkt och (iii) det skulle vara mindre attraktivt för företag att ingå överenskommelse om att garantera tillgänglighet (45). I väntan på implementeringen av en marknadsinträdesbelöning (se vidare nedan) finns det dock rekommendationer från ett IMI finansierat projekt om att HTA processen bör justeras för att inkludera bredare värden som möjliggörandevärde, försäkringsvärde och värdet av sortimentsbredd (15).

Ett annat förslag är att *förlänga tiden med patent* för antibiotika. Detta skulle säkerställa att företaget kan få ut ett högre pris under en längre tid, vilket kan vara betydelsefullt då det ofta dröjer länge

[1] Combating Antibiotic-Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator. Globalt icke-vinstdrivande partnerskap med upp till 480 USD att investera mellan 2016 och 2022. Främst finansiärer i USA och UK. https://carb-x.org/
[2] Global Antibiotic Research and Development Partnership. Global icke-vinstdrivande organisation skapad av WHO och Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi). Finansieras av flera länder (t ex Tyskland, UK) och stiftelse (t ex Bill & Melinda Gates Foundation). Söker 500 miljoner USD för att få fram 5 nya antibiotika till 2025.

innan nya antibiotika börjar användas. En förlängning av patenttiden med fem år för antibiotika som används för behandling av allvarliga eller livshotande infektioner (”qualified infectious disease product” (QIDP)) lanserades i USA 2012 (Generating Antibiotic Incentives Now, GAIN) och hade en positiv men otillräcklig effekt på incitamenten (15). En begränsning med detta incitament är att det kommer långt efter marknadsinträde och likt en prispremie ger det fortfarande ingen intäkt om användningen är mycket låg eller obefintlig. Patentförlängningen är dessutom inte kopplad till någon kontroll av mervärdet av produkten och hur kostnadseffektiviteten ser ut. GAIN har också kritiserats för att vara för generöst och tillämpas på antibiotika med mycket begränsat mervärde (20).

Det finns två ytterligare regulatoriska incitament, i form av så kallad *korssubvention*, som används i USA inom andra områden men som också förväntas kunna fungera inom antibiotikamarknaden (46). Den ena kallas för ”Priority Review Voucher” (PRV) och innebär att företaget kan få 6 månaders prioritet i den regulatoriska processen hos FDA (US Food and Drug Administration) för något av sina läkemedel. Den andra kallas ”Transferable Intellectual Property Rights” (TIPR) eller ”Transfeable Exclusivity Rights” (TEV) och innebär att företaget har rätt att förlänga patentet för något av sina läkemedel. Både PRV och TEV kan säljas vidare till andra företag. Fördelarna med PRV är högst osäkra eftersom det beror på hur snabbt processen annars skulle gå och det garanterar inte ett godkännande. TIPR har visat sig ha fördelar och det har skett flera försäljningar mellan företag. Ett problem med detta incitament är att andra sjukdomsområden (där patentet förlängs) får betala för antibiotika.

Ett ytterligare förslag är *Diagnosis Confirmation Model (DCM)* (47) som innebär att en prispremie som representerar hela värdet endast betalas ut vid användning mot multiresistent bakterie. Detta behöver bedömas och följas upp individuellt av läkare och modellen lämpar sig därför troligen endast för mer avancerade hälso- och sjukvårdssystem, avdelningar som hanterar mer komplicerade infektioner samt resistenta infektioner som inte är alltför sällsynta. Av detta skäl är det förmodligen att betrakta som en möjlig kompletterande lösning till andra åtgärder.

Den pull-lösning som kommit att bli det dominerande förslaget till pull-incitament är att ge en fast ersättning, ofta kallat *marknadsinträdesbelöning* (Market Entry Reward, MER), som är loss-kopplad från användningen, så kallad ”de-linkage”. Ett MER ges till de antibiotikum som når marknaden och som uppnår vissa bestämda kriterier (Target Product Profile, TPP) och syftar till att ge incitament för att ta fram nya antibiotikum som hjälper till att minska antibiotikaresistensen via till exempel en ny mekanism eller att det verkar mot en särskilt prioriterad resistent bakterie. Denna lösning förs fram, i lite varierande former, i samband flera större initiativ för att ta fram förslag på att öka incitament för att ta fram nya antibiotika under de senaste fem åren; Chatham House report 2015 (48), projekt finansierat av Storbritanniens regering, Review on Antimicrobial Resistance O’Neill et al 2016 (5), projekt finansierat av Tysklands regering, GUARD (Global Union for Antibiotics Research and

Development) 2017 (43), projekt för USA 2017, Duke-Margolis Center for Health Policy (49), och projekt finansierat av EU/IMI, DRIVE-AB (Re-investment in R&D and responsible antibiotic use) 2018 (15). Detaljer för dessa olika initiativ och andra ytterligare relevanta referenser finns beskrivna i Bilaga 2.

Utformningen av en MER kan se olika ut, den kan antingen vara *helt loss-kopplad* från användningen vilket innebär att all intäkt för företaget kommer från MER eller *delvis loss-kopplad* från användningen, d v s viss del av företagets intäkt kommer fortfarande från användningen. Typen av loss-koppling kan påverka risken för överanvändning. En delvis loss-kopplad MER kan fortsätta ge incitament för företag att öka användningen genom marknadsföring. Samtidigt kan en helt loss-kopplad MER öka incitamenten för förskrivare att använda antibiotika eftersom användningen inte längre är förknippad med någon kostnad. För att lösa detta föreslås att staten sätter ett pris på antibiotika som betalas av regionerna till staten. Detta kan dock leda till problem för referensprissättning och parallellimport (15). Risken för överanvändning beror på kontexten. I länder som Sverige är användningen redan restriktiv och företagen har mycket begränsade möjligheter att öka användningen via marknadsföring. TLV menar också att överanvändningsproblemet är litet i Sverige och det saknas därför behov av en modell som åtgärdar detta (45). I Norge har man i en förstudie undersökt förutsättningarna för att använda en fullt loss-kopplad MER. Liksom Sverige har Norge en mycket restriktiv användning av antibiotika. Förstudien kommer fram till att en delvis loss-kopplad modell är att föredra i Norge eftersom en helt loss-kopplad modell skulle förutsätta ändringar av lagen/systemet och skapa onödigt höga administrativa kostnader (50). I princip samtliga förslag för MER rekommenderar också en delvis loss-koppling från användningen (partial de-linkage) för att undvika överanvändning till följd av för låga kostnader för förskrivarna samt för att undvika vinsttak för företagen.

Från finansiärens sida finns det flera osäkerheter som kan behöva hanteras. För det första så är evidensläget ofta svagt i samband med introduktionen av ett nytt antibiotikum och det kan hända att det tas ifrån marknaden till följd av bristande effekt eller säkerhet. Ett sätt att hantera denna osäkerhet är att införa ett MER som betalas ut stegvis över flera år. En sådan modell minskar samtidigt eventuella problem med budgetbegränsningar. Samtliga initiativ föreslår en stegvis utbetalning, där utbetalningen är som störst under det första året för att därefter successivt minska. Till exempel föreslås i GUARD att företaget får en ersättning om totalt 600 miljoner USD under de första tre åren och en ersättning om totalt 400 miljoner USD under år 4-8 (43). Den initialt höga utbetalningen är viktig för att säkerställa att incitamentet är tillräckligt för att företag ska vilja satsa på att ta fram ett nytt antibiotikum. För det andra finns det en risk att företaget fortsätter försöka öka användningen för att få en högre intäkt och på så sätt minskar effekten av antibiotikan. Därför ska samtliga MER vara knutna till ett kontrakt som säkerställer att företaget ska leva upp till vissa villkor. I PAVE (Priority Antimicrobial Value and Entry Award) (49) modellen för USA föreslås dessutom att

företaget ska förbinda sig att successivt ersätta MER med ersättning från så kallade värdebaserade kontrakt med privata health plans. Dessa kontrakt innebär en betalning per medlem under villkor av visad evidens och restriktiv användning. PAVE modellen syftar till att säkerställa att det offentliga inte behöver ta hela kostnaden för MER. Morel et al. föreslår införandet av en ”susceptibility bonus” som ger företag mer ersättning då de visar att deras antibiotikum används restriktivt (51). Slutligen finns det också en risk för finansiären att de betalar ut MER till företag som ändå skulle ha fått en rimlig intäkt från den vanliga försäljningen. För att hantera detta rekommenderar GUARD en återbetalning motsvarande 30 % av vinsten under tiden med patent (maximalt upp till samma belopp som MER) (43).

Från företagets perspektiv finns det också osäkerheter som måste hanteras. Framförallt handlar det om hur säkert det är att de kommer att få ett MER, när detta MER betalas ut samt hur stort detta MER kommer att vara. För att hantera dessa osäkerheter föreslår GUARD att företaget bör få ett preliminärt godkännande för MER redan vid fas I/II studier. Dessutom bör kriterierna för vilka produkter som kvalificerar sig för MER gälla i minst 10 år så att företag har möjlighet att förlita sig på att detta inte ändras medan de tar fram ett nytt antibiotikum (43). En återbetalning av MER tillför osäkerhet kring vilket nettovärde företaget kan räkna med och kan därför göra det mindre attraktivt. Det är också viktigt att företaget får en snabb utbetalning av MER då pengar har en tidskostnad (15). Ett alternativ till MER är så kallade milstolpebaserade utbetalningar (milstone prizes) eller *etappbelöning* (44). Det innebär att företaget istället får en ersättning då de nått vissa stadier i utvecklingsprocessen, t ex efter prekliniska studier, fas I och fas II. Ersättningen motsvarar kostnaden för arbetet med att genomföra studien samt extra ersättning för att täcka kostnaden för den planerade fortsatta studien. En risk med en sådan modell är att ersättning betalas ut till antibiotika som aldrig når marknaden.

Som nämns ovan bedömer de flesta (5, 15, 43) att ett företags ENPV för att ta fram ett nytt antibiotikum bör vara omkring 200-300 miljoner USD för att det ska vara tillräckligt attraktivt. För att åstadkomma detta bör MER vara omkring 1 miljard USD. Detta bedöms vara tillräckligt för att få fram omkring 15-20 nya antibiotika riktade mot prioriterade mikroorganismer under de kommande 10 åren (15). Den totala kostnaden för MER under de kommande 10 åren beräknas därför till omkring 15-20 miljarder USD. Det finns dock de som menar att ett MER om 1 miljard USD är för lågt för att ge ett tillräckligt incitament och att detta bör uppgå till minst 2 miljarder USD för att uppnå en effekt (46). De flesta initiativ stödjer en multilateral eller global lösning med huvudsaklig finansiering från de rikare länderna (t ex inom ramen för G20 eller EU) för att dels göra storleken på utgiften hanterbar, dels för att minska risken för fripassagerare (free-riders). Under förutsättning av att värdet av minskad antibiotikaresistens inte helt ut fångas i priset för nya antibiotika finns det incitament att låta andra länder betala för att få fram nya antibiotika. På så sätt blir värdet av att ha tillgång till nya antibiotika som kan minska antibiotikaresistensen en form av en kollektiv vara (public good). Länder

som inte varit med om att betala för det fulla värdet för att få fram dessa antibiotika kan fortfarande köpa in dem och ta del av fördelen.

Flera initiativ (5, 43) stödjer en ersättning som baseras på det medicinska behovet. GUARD föreslår till exempel att de antibiotikum som bidrar med en ny verkningsmekanism ska få full ersättning (totalt 1 miljard USD). Eftersom det kan finnas värde av en sortimentsbredd och då nya versioner av redan etablerade verkningsmekanismer kan ha fördelar i form av ökad effekt och säkerhet ska dessa också erhålla ersättning, men på en lägre nivå (75 % för 2:a, 50 % för 3:e, 25 % för fjärde, 0 % för femte och senare) (43). O'Neill et al. förespråkar en ersättning som anpassas efter värdet för samhället utan att utveckla hur en sådan modell skulle kunna se ut (5). Rex och Outtersson betonar behovet av att anpassa ersättningen till värdet för att undvika att det skapas skeva incitament att ta fram antibiotika med minsta möjliga inkrementella mervärde. De föreslår därför en "bench-mark based model" som innebär att en MER motsvarande 200 miljoner USD betalas ut i fem år till antibiotika som uppfyller vissa kriterier. Till skillnad från andra initiativ föreslår de att detta bara ska utgöra en basbetalning och att företaget ska ha möjlighet att få ytterligare ersättning motsvarande en andel av basbetalningen om de kan visa att de åstadkommer vissa bestämda värden, t ex ny mekanism (52).

Finansieringen av MER föreslås komma från en skatt på antibiotika (i första hand den som används för djur), en avgift från läkemedelsföretag som inte forskar på antibiotika ("pay or play") eller via "kuponger" som kan användas av läkemedelsföretaget för att förlänga patentet på ett annat läkemedel eller sälja vidare till ett annat läkemedelsföretag (Transferable Exclusivity Voucher, TEV) (5, 46, 53). Ett problem med "pay or play" är att det kan ge incitament för en del företag att starta olönsam antibiotikaforskning för att slippa betala avgift. Ett problem med TEV är att det innebär att betalningsbördan för antibiotika skjuts över på andra sjukdomsområden.

Trots att det under flera år funnits förslag på att införa någon form av MER så finns det fortfarande inget exempel på detta i praktiken. Under 2021 planerar dock EU kommissionen att lansera pilottest av olika former av pull-incitament (54). En av svårigheterna är att överenskommelsen om hur detta ska ske bör vara multilateral eller global. Även om ett enskilt land inte på egen hand kan skapa tillräckligt med incitament för att öka innovationstakten inom antibiotikaområdet så lyfts ändå behovet av nationella initiativ som kan fungera som inspirerande exempel (15), och för närvarande pågår pilotprojekt i Storbritannien och Sverige.

I Storbritannien har man tagit initiativ till att pilot-testa världens första version av MER, även kallat prenumerationsmodellen eller "Netflix-modellen" (55). Modellen är en helt loss-kopplad MER, det vill säga företagets intäkt kommer endast från MER. De antibiotikum som kvalificerar sig riktar sig mot specifikt utvalda prioriterade områden. Under 2020 fick företag ansöka om att ingå i

pilotprogrammet och NHS valde ut två antibiotikum, ett existerande och ett nytt. Under 2021 ska NICE tillsammans med EEPRU göra en utvärdering av nettohälsoeffekten för befolkningen med hjälp av EEPRUs modell, evidens från företagen och expertutlåtanden. Därefter följer förhandlingar med företagen och överenskommelse om ersättning. Som mest kan företaget få 10 miljoner GBP per år i tre år med möjlighet till förlängning i ytterligare sju år, d v s en ersättning om max totalt 100 miljoner GBP.

I USA lämnades ett förslag om att införa en liknande prenumerationsmodell för federala betalare i USA (Medicare, Medicaid) till kongressen i slutet av 2020 (The Pioneering Antimicrobial Subscription to End Upsurging Resistance, PASTEUR Act). Till skillnad från modellen i Storbritannien innebär denna modell en delvis loss-kopplad MER som är försäljningsjusterad, d v s ersättningen justeras ned med företagets intäkt vilket innebär att modellen utgör en garantiintäkt för företaget. Kontrakten ska ges med ett värde motsvarande 750-3000 miljoner USD beroende på produktens karakteristika. Den totala budgeten beräknas till 11 miljarder USD vilket täcker 3-14 kontrakt beroende på kontraktsvärde. Värdet ska fastställas baserat på ett antal kriterier fastställda av en kommitté (20).

I Sverige pågår för närvarande en pilot för att testa en garanterad ersättning för att säkerställa tillgänglighet till antibiotika (45). Syftet är alltså inte att öka incitamenten att ta fram nya antibiotika utan att se till att viktiga antibiotika finns kvar på den svenska marknaden eftersom det finns ett tydligt samband mellan låg lönsamhet och att produkten försvinner från marknaden. Principerna för denna modell har dock vissa likheter med principerna för MER och påminner om en delvis loss-kopplad MER med återbetalning. Modellen, som utvecklats på förslag från TLV, utgår ifrån att företaget är garanterat en viss total ersättning per år. Regionerna betalar som vanligt för antibiotikaanvändningen och staten betalar den del som återstår för att företaget ska få den överenskomna ersättningen. Storleken på ersättningen baseras på vad det skulle ha kostat staten att hålla ett tillräckligt lager med antibiotika. Detta beräknas genom att Folkhälsomyndigheten skattar mängden antibiotika som skulle behöva hållas i lager och denna multipliceras därefter med marknadspris. Till detta läggs också en viss kostnad för lagerhållning. Modellen pilot-testas med start 2020. De läkemedel som väljs ut för denna modell ska ha patent, vara rekvisitions-läkemedel (slutenvårdsläkemedel), uppfylla ett viktigt medicinskt behov samt ha en mycket låg användning. För äldre läkemedel utan patent gäller istället att det finns en möjlighet att höja priset för att säkerställa en tillräcklig ersättning.

Inom initiativet DRIVE-AB ingick förslaget om en så kallad *kontinuitetsmodell* (long-term supply continuity model) med syfte att säkerställa tillgänglighet till värdefulla antibiotika. Denna modell skulle vara tillämpbar på antibiotika utan patent eftersom modellen är tänkt att utgöra ett komplement till en delvis loss-kopplad MER under tiden med patent. Till skillnad från TLVs modell förespråkar

dock DRIVE-AB att ersättningen baseras på värdet, inklusive möjliggörandevärde, sortimentsbredd och försäkringsvärde (15). Det faktum att den svenska modellen inte är värdebaserad kan ses som ett problem eftersom det bryter mot principen om värdebaserad prissättning för läkemedel och leder till att Sverige inte bidrar till att stärka incitamenten att ta fram nya antibiotika vilket har blivit alltmer angeläget med tiden. Under framtagandet av TLVs modell föreslog LIF en modell med värdebaserad ersättning som fastställt i förhandlingar baserat på en skattning av QALY-vinsten för de behandlade patienterna multiplicerat med betalningsviljan för ett QALY. Modellen innebär att landstingen betalar en låg styckkostnad medan staten betalar en premium för att nå upp till det totala värdet (56, 57). Folkhälsomyndigheten och TLV fick i uppdrag av regeringen att undersöka förutsättningarna för att testa en sådan modell. Myndigheterna rekommenderade inget test av en sådan modell eftersom de menade att syftet skulle vara att lösa FoU-problemet, vilket myndigheterna ansåg låg utanför ramen för det då pågående uppdraget om att säkerställa tillgänglighet. De argumenterade också emot en sådan modell på grund av att den skulle (i) vara baserad på en mycket osäker skattning av värdet, och (ii) kunna leda till oförutsägbar påverkan på läkemedelsmarknaden om ersättningsmodellen gav ett högre värde jämfört med den vanliga modellen (56).

Efter Folkhälsomyndighetens och TLVs återrapportering av regeringsuppdraget om tillgänglighet till antibiotika gav regeringen 2017 Folkhälsomyndigheten i uppdrag att se över incitamentsmodeller som kan främja utvecklingen av nya antibiotika. En arbetsgrupp vid Uppsala universitet fick i sin tur uppdraget av Folkhälsomyndigheten. Baserat på samtal med experter och intressenter samt simuleringar av effekten och kostnaden av olika incitament rekommenderar Baraldi et al. tre incitament för svenska aktörer; (1) forskningsanslag riktade mot tidiga FoU-projekt (t o m fas II), (2) etappbelöningar vid slutet av de prekliniska stegen och vid slutet av fas I, samt (3) fortsatt stöd till pipeline-koordinatorer inom ramen för pågående internationella initiativ. Ett MER rekommenderas inte för den svenska marknaden då Sveriges andel skulle vara för liten för att ha någon påtaglig effekt på incitamenten samt då kostnaden för ett sådant incitament skulle vara förhållandevis hög för att åstadkomma samma effekt som andra incitament. Vid samtal med intressenter framkom dock att en MER är det enda incitament som stora läkemedelsföretag ser ett värde i medan mindre företag är positivt inställda till etappbelöningar och forskningsanslag i tidig fas (44).

Okhravi 2020 argumenterar för att *direkt finansiering* av antibiotika (d v s det offentliga betalar hela utvecklingsfasen) är lika kostsamt eller billigare jämfört med indirekt finansiering av antibiotika (d v s det offentliga ger etappbelöning och/eller marknadsinträdesbelöning för att privat utveckling), och menar därför att direkt finansiering kan ses som ett alternativ även om det aldrig testats i praktiken (58). Outterson och Rex 2020 menar att det kan ta tid att nå en överenskommelse om en marknadsinträdesbelöning och att man i väntan på en sådan överenskommelse bör överväga vilken företagsform som har störst chans att driva antibiotikautvecklingen. Den rådande situationen med framförallt små och medelstora företag betraktas som problematisk eftersom dessa företag har svårt

att fullt ut finansiera studier som kan komma att krävas efter marknadsgodkännande och även ha svårt att lansera läkemedlet i flera länder. De stora läkemedelsföretagen behöver å andra sidan en mycket stor förväntad vinst för att motivera att de ska satsa på antibiotika istället för mer lönsamma terapiområden och avsaknaden av stora läkemedelsföretag inom antibiotikautvecklingen visar att detta saknas. Ett alternativ i andra ändan av spektrumet är icke-vinstdrivande företag som finansieras via olika organisationer. Problemet med denna lösning är att det är svårt att finna en långsiktigt hållbar lösning för denna typ av företag och det är svårt att utan någon form av löpande intäkt efter marknadsinträde täcka kostnader för studier som krävs efter marknadsinträde och för lansering i flera olika länder. Därför föreslår Outterson och Rex en lösning som kan sägas ligga mittemellan ett vinstdrivande läkemedelsföretag och ett icke-vinstdrivande företag. Det kallar de för *"public benefit corporation"* och innebär att olika intressen och organisationer satsar pengar i ett företag som väntas gå med en viss begränsad vinst men vars huvudsakliga syfte är att tjäna samhällets intressen (social responsibility mission). Finansiering skulle kunna komma från investerare som vill påverka samhället och välgörenhetsorganisationer. Även offentlig investering kan tillkomma, men då med lägre avkastningskrav. I USA drivs både vattenförsörjning och elförsörjning av företag med viss begränsad vinst men vars huvudsakliga syfte är att tjäna samhällets intressen (17).

3.1 Sammanfattning och bedömning

Tabell 1 ger en översikt över olika modeller för att ge incitament till utveckling av antibiotika. Det finns även andra modeller som dock bedöms ha liten relevans i den pågående diskussionen. För mer insyn i samtliga föreslagna incitament hänvisas till andra litteraturgenomgångar (59-62).

Principiellt kan de förslag som presenteras i den här rapporten delas in i de som syftar till att (i) utvidga det offentligas stöd i utvecklingen av antibiotika, (ii) öka ersättningen vid användning av antibiotika, (iii) kompensera företaget via ökad ersättning för andra läkemedel inom deras portfölj samt (iv) ge en fast ersättning frikopplad från användningen.

En utvidgning av det offentligas stöd i utvecklingen av antibiotika innebär att det offentliga tar på sig en stor del av risken för utvecklingen av antibiotika. Detta innebär också att det kan skapas missriktade incitament som leder till att det startas utveckling av mindre lovande antibiotika. Dessutom kan detta förutsätta utveckling av infrastrukturer för att övervaka marknaden vilket i sig innebär en ökad kostnad. Det finns också en risk att detta kan snedvrida konkurrensen på marknaden för antibiotika.

En ökning av ersättningen vid användning av antibiotika, via till exempel en högre prispremie eller längre patent, kommer av allt att döma inte ge en tillräckligt hög ersättning för att ge incitament att

utveckla antibiotika. En kompensation via ersättning till andra läkemedel inom företagets portfölj (så kallad korssubvention) är en trubbig form av ersättning som är svår att koppla till läkemedlets värde.

En fast ersättning frikopplad från användningen bör därför ses som det mest lovande förslaget eftersom det i möjligaste mån låter marknaden lösa problemet. Det offentliga kan styra efterfrågan genom att justera ersättningen i enlighet med värdet för samhället och på så sätt indirekt styra företagen mot att utveckla de antibiotika som ger störst värde för samhället utan att det offentliga behöver ta på sig risken eller ansvaret för utvecklingen. Denna modell är därför också i stor utsträckning i linje med hur läkemedelsmarknaden fungerar i övrigt, med undantag för att betalning sker via ersättning frikopplad från användning. Detta förslag har också kommit att bli det incitament som förespråkas av de flesta bedömare och som även tagit sig vidare till pågående pilot-test i Storbritannien och Sverige (dock med fokus på tillgänglighet) samt som förslag till kongressen i USA. Det finns dock en variation i förslagen kring hur ersättningsnivån ska fastställas och hur den ska kombineras med eventuell ersättning från den faktiska användningen. En värdebaserad ersättning i någon form är en förutsättning för att på sikt skapa tillräckliga incitament.

Tabell 1. *Översikt över olika modeller för att ge incitament till utveckling av antibiotika*

Modell		Kommentar
PUSH		
Forskningsanslag		Lämpligt för att stödja grundforskning och prekliniska studier. Främst till universitet. Redan existerande strukturer för detta i Sverige (ca 60 miljoner kronor per år).
Pipeline-koordinatorer		Bör i första hand ske inom ramen för redan pågående större internationella initiativ. Sverige kan stödja.
Efterskänkbara lån		Lämpligt för att stödja (små och mellanstora) företag i kliniska prövningar, men risk att man betalar för utveckling av produkter som aldrig når marknaden.
Etappbelöning (delvis PULL)		Lämpligt för att stödja (små och mellanstora) företag i kliniska prövningar, men risk att man betalar för utveckling av produkter som aldrig når marknaden.
Direktfinansiering		Det offentliga betalar för hela utvecklingen. Har aldrig testats.
Företag med samhällsintresse (public benefit corporation)		Ett företag med visst vinstintresse men med huvudsakligt syfte att tjäna samhällets intresse (se företag som ska leverera el, vatten).
PULL		
Prispremie		Räcker inte till för att skapa tillräckligt incitament. För höga priser skulle också kunna skapa problem med underbehandling.
Förlängning av patent		Har testats i USA och gett otillräcklig effekt. Problemet är fortfarande att användningen är låg.
Korssubvention	Patent (TEV)	Ej kopplad till samhällsvärde och skjuter över kostnaden på annat sjukdomsområde.
	Regulatorisk prioritering (PRV)	Mycket osäkert värde för företag och samhälle. Ej justerbar. Endast på EU-nivå (EMA).
Diagnoskonfirmering (DCM)		Lämpar sig för specifika typer av hälso-och sjukvård och antibiotika. Möjligt komplement till andra modeller.
Marknadsinträdesbelöning (MER)	Delvis loss-kopplad	Fungerar med nuvarande modell. Förespråkas i flera initiativ.
	Fullt loss-kopplad	Pilot-testas i UK. Problem är en konstruerad prissättning för användning och ett vinsttak för företag. En modell som kan kräva flera regulatoriska ändringar.
	Försäljnings-justerad (Garanterad ersättning)	Pilot-testas i Sverige, förslag på modell i USA. Säkerställer att stat inte betalar för mycket, men kan samtidigt ses som mindre attraktivt incitament av företag.
	Benchmark-based	Extra ersättning vid uppvisad effekt efter marknadsgodkännande. Kan vara svårt att få ytterligare data vid en mycket restriktiv användning.
	PAVE	Föreslås i USA. MER ersätts successivt med resultat-baserad ersättning per medlem i health plans.
	Prenumerations-modell	Pilot-testas i UK. Värdebaserad ersättning baserat på modell framtagen av EEPRU + förhandling.
	Kontinuitetsmodell	En typ av MER efter patent. Risk för att man betalar för mycket om man redan satt MER vid marknadsinträde till det som ger tillräcklig ENPV.
	Volymbaserad modell	Testas för närvarande i Sverige. Endast för att säkerställa tillgänglighet, ej incitament för FoU.

4. Förslag för tillämpning i Sverige

Vi föreslår att Sverige riktar in sig på att förespråka en abonnemangs-modell inom ramen för ett internationellt samarbete. Abonnemangs-modellen bör ta formen av en marknadsinträdesbelöning (MER) med värdebaserad ersättning. Betalning kan ske årligen av en samling rikare länder (t ex EU + USA) i förhållande till betalningsförmåga (andel av BNP).

Det som talar för en sådan modell är att (i) det offentliga betalar bara för de antibiotika som nått marknaden och tar därför ingen risk för att utvecklingen läggs ned, (ii) det är i linje med Sveriges värdebaserade prissättning av läkemedel, (iii) det är denna form av incitament som stöds av flera nationella och internationella initiativ (60) och efterfrågas av större läkemedelsföretag samt (iv) det är i stort sett i linje med flera av principerna för modellen i TLVs pågående pilot-studie, dock med utgångspunkt i en annan värdering.

Det som möjligen talar emot en sådan modell är att (i) ett fullskaligt projekt förutsätter en multilateral överenskommelse, (ii) ersättningen kommer först i samband med marknadsinträde vilket är mindre gynnsamt för små och medelstora företag (SMEs) som idag står för en stor del av antibiotika-utvecklingen, (iii) det förutsätter en mer komplicerad (och osäker) modell för att bestämma ersättningens storlek.

Förutsättningarna för en multilateral överenskommelse har dock förbättrats under den senaste tiden. EU föreslår pilot-test av pull-incitament (54) och i USA har det lagts förslag till kongressen om en modell som påminner om den som föreslås här (20). Erfarenheterna från den gemensamma upp-handlingen av vaccin mot covid-19 kan också ha bidragit till en större vilja och acceptans för gemensamma strategier inom inköp av läkemedel. Liksom Storbritannien behöver Sverige inte nödvändigtvis vänta in en multilateral överenskommelse, utan kan välja att föregå som ett inspirerande exempel. Sverige har en av världens mest restriktiva användning av antibiotika och är därför något av ett föredöme inom området. Dessutom har Sverige haft en hög profil inom området, t ex i samband med EU-ordförandeskapet 2009, då regeringen gav London School of Economics i uppdrag att titta på olika ekonomiska modeller för att öka incitamenten för antibiotikaforskning (62) och 2017 då Folkhälsomyndigheten fick ett regeringsuppdrag om att titta på hur svenska aktörer kan agera för att bidra till att främja utvecklingen av nya antibiotika (44). Det svenska pilot-testet för tillgänglighet har fått stor internationell uppmärksamhet (20, 60), vilket visar att det finns ett intresse för erfarenheter från nya modeller inom detta område och att erfarenheterna av en version med inriktning mot att öka incitament skulle kunna få stor spridning. Även om en svensk pilot sannolikt inte ensamt skulle kunna påverka incitamenten för att starta nya forskningsprojekt, så skulle ett test av modellen på ett nyligen godkänt antibiotika därför kunna ge viktig insyn och lärdom om modellens tillämpning i praktiken. Det skulle också kunna göra det möjligt att jämföra olika aspekter av denna

modell med den som för närvarande testas i Storbritannien och eventuellt andra modeller som testas i EU. Liksom flera initiativ (t ex DRIVE) konstaterar behövs det sannolikt ett par pilot-test av modeller innan man kan fastställa vilken modell som fungerar bäst.

Även om ersättningen kommer först i samband med marknadsinträde så ökar det förväntade värdet för företaget och det kommer därmed bli mer attraktivt för privata finansiärer att stödja utvecklingsprocessen vilket kan göra det lättare för SMEs att skaffa tillräckligt med investerare. Dessutom är det vanligt att större företag köper upp SMEs under utvecklingsfasen av en lovande produkt och då kan ersättningen till SMEs komma tidigare än i samband med marknadsinträdet. Visserligen har flera stora läkemedelsbolag lagt ned sin antibiotikautveckling och det är få SMEs som köps upp idag. En större förväntad ersättning vid marknadsinträde antas dock ändra på detta förhållande och göra antibiotikamarknaden mer intressant för större företag. Man kan dock förvänta sig att det sannolikt blir ett fåtal större bolag som driver utvecklingen, vilket är i linje med flera andra terapeutiska områden (t ex diabetes, diabeteshjälpmedel, multipel skleros, blodprodukter). Den alternativa modellen med ersättning efter respektive klinisk fas (etappbelöning) är problematisk då den ger ersättning till produkter som inte med säkerhet når marknaden. Detta gör att det offentliga får ta en stor del av risken för utvecklingen. Dessutom kan det ge incitament till att starta kliniska prövningar bara för att få ta del av ersättningen. En bättre lösning är att fortsätta utveckla och förstärka etablerade push åtgärder som redan riktar sig mot SMEs i tidiga utvecklingsfaser.

En modell med värdebaserad ersättning på multilateral nivå kan medföra en del komplexitet. Principen med värdebaserad ersättning tillämpas dock redan i ett flertal länder. Det finns därför redan exempel på vilken typ av organisation och metod som kan lämpa sig för en sådan uppgift. Vi föreslår en modell som bygger på tre delar; (1) inbetalning till en gemensam internationell fond för antibiotikainnovation baserat på landets BNP, (2) preferensbaserade kriterier för att styra antibiotikautvecklingen mot det som har högst värde för samhället samt (3) fastställande av en årlig värdebaserad utbetalning till läkemedelsföretag (loss-kopplad från användning) baserat på de kriterier som produkten förväntas uppnå.

Den internationella budgeten för antibiotikainnovation fastställs till ett belopp som bedöms ge företaget ett tillräckligt högt förväntat nettovärde (ENPV) för att bli motiverade att starta utveckling av nya antibiotika. Likt andra förslag inom området utgår vi ifrån att 1 miljard USD är tillräckligt för att uppnå detta. Varje lands andel av detta belopp beräknas utifrån dess BNP andel. För att skatta kostnaden för Sveriges andel utgår vi ifrån ett multilateralt samarbete inom EU. Sveriges andel antas därför motsvara cirka 4 % (av samtliga EU länders BNP[3]), det vill säga totalt 40 miljoner USD, vilket

[3] Sveriges BNP 2019: 474 mdr EUR. EU:s BNP 2019: 13 940 mdr EUR varav UK:s BNP 2019: 2525 mdr EUR. Sveriges andel av EU:s BNP exklusive UK: 474/(13 940-2525). https://www.statista.com/statistics/685925/gdp-of-european-countries/

motsvarar ca 340 miljoner kronor i dagens växelkurs. Den totala kostnaden för läkemedel i Sverige är omkring 50 miljarder kronor per år (63), vilket innebär att MER skulle motsvara ca 0,7 % av den totala läkemedelskostnaden. Det kan också jämföras med kostnaden för till exempel pembrolizumab (Keytruda), en immunterapi mot cancer (500 miljoner kronor per år) eller enzalutamid (Xtandi), behandling av prostatacancer (463 miljoner kronor per år) (64).

För att få fram en utveckling av de antibiotika som har högst värde för samhället ska preferens-baserade kriterier styra hur mycket ersättning ett företag kan få ut från fonden för antibiotika-innovation. Principen är att skapa en internationell ”samhällsefterfrågan” och låta marknaden lösa utbudet. Denna princip gäller redan idag för läkemedel. Samhället sätter upp en rad kriterier för vad som betraktas vara av värde för samhället och företag inriktar sig på att ta fram läkemedel som i så hög utsträckning som möjligt uppnår detta värde. I såväl Sverige som i andra länder ingår de traditionella värdedrivarna kostnadsbesparingar i sjukvården, livslängd, och livskvalitet. Produkt-ionsvinster ingick tidigare som en värdedrivare, men har mindre betydelse efter en ändring i de allmänna råden för ekonomiska utvärderingar 2017 (65). I flera länder, däribland Sverige och Storbritannien, skattas vunnen hälsa i form av antalet vunna livskvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) och myndigheterna tar ställning till den inkrementella kostnaden per vunnen QALY. I detta steg tas även hänsyn till andra värdedrivare som svårighetsgrad. En behandling mot en sjukdom med högre svårighetsgrad tillåts ha en högre kostnad per QALY. I Sverige finns ingen formell grund för viktning av svårighetsgrad utan denna viktning bestäms av myndigheten från fall till fall (66). Även behandlingar mot sällsynta sjukdomar (orphan drugs) tillåts ha en högre kostnad per QALY i Sverige (30). I andra länder, framförallt Tyskland och Frankrike, tar myndigheterna ställning till storleken på den kliniska effekten utan att omvandla den till en QALY-vinst (t ex enligt added therapeutic benefit ASMR i Frankrike: I – major, II – important, III moderate, IV minor, V non-existent). Myndigheterna kan väga in olika faktorer i denna gradering, och Frankrike låter nu all antibiotika räknas som ASMR I-III (20).

Storbritannien planerar i sin pilot att skatta nettohälsan för befolkningen i form av ett QALY-intervall baserat på en modellering av smittspridning och resistensutveckling som eftersträvar att inkludera samtliga värdedrivare definierade av OHE (11, 14). Begränsningarna med denna modell är dock att (1) modellen är komplex och bygger på osäkra data och expertutlåtande, (2) skattningen av nettohälsa bygger på ett antagande om utträngning av annan sjukvård på grund av en fast budget och (3) flera viktiga värdedrivare (spectrum value, insurance value, enablement value) kan inte modelleras utan måste istället viktas av myndigheterna.

Vi föreslår istället att värderingen baseras på preferensbaserade vikter för centrala värdedrivare. Detta innebär att det först fastslås ett antal värdedrivare för antibiotika, vilket bör inkludera bredare värdedrivare såsom värdet av minskad smittspridning, sortimentsbredd, möjliggörandevärde samt

försäkringsvärde. Det är dock viktigt att dessa värdedrivare inte överlappar varandra (utan är linjärt oberoende eller ”hörnlösningar”). Det första steget blir därför att utreda hur dessa värdedrivare förhåller sig till varandra och att de inte går in i varandra. Därefter ska varje värdedrivare tilldelas en relativ preferensbaserad vikt. Detta kan till exempel ske med hjälp av experimentella enkätstudier såsom discrete choice experiment (DCE)[4]. Denna typ av studier har redan genomförts för att till exempel undersöka befolkningens viktning av svårighetsgrad, ålder och behandling vid livets slutskede (end-of-life) för QALY (67-69). Inom vägtrafiken har man, i såväl Sverige som flera andra länder, länge arbetat utifrån en modell där befolkningens preferenser styr hur olika aspekter av vägar ska värderas. Detta innebär att myndigheten viktar till exempel värdet av minskad transporttid, säkerhet och miljöutsläpp baserat på preferensbaserade vikter härledda från studier av befolkningen. På så sätt styrs investeringar i vägnätet utifrån befolkningens preferenser, eller ”samhällsefterfrågan”.

Fördelarna med en sådan modell är att den (1) grundar sig på befolkningens preferenser istället för myndigheternas bedömning vilket bättre efterliknar en ”samhällsefterfrågan”, (2) kan anpassas för att inkludera samtliga relevanta värdedrivare, (3) är mer transparent jämfört med en komplex modell samt (4) bygger på en modell med viktning av värde som redan tillämpas i olika form i de flesta europeiska länder.

Utmaningen med en sådan modell är att finna metoder för att dels operationalisera värdedrivarna, dels validera vikterna och skapa tillförlitlighet till resultatet. Vi föreslår att en svensk pilotstudie riktar in sig på att utveckla/anpassa en metod för att ta fram preferensbaserade vikter för värdedrivare kopplade till antibiotika i en europeisk kontext (t ex med hjälp av en webbenkätstudie i tre-fyra europeiska länder). En sådan studie skulle kunna testa olika metoder och utföra olika test av validitet för att undersöka hur genomförbar en sådan modell skulle vara i praktiken. En sådan studie skulle också kunna ge information om befolkningens preferenser för olika aspekter av antibiotika, vilket inte bara skulle vara av värde för att fastställa den värdebaserade ersättningen för nya antibiotika utan också för att ge beslutsfattare ett underlag som visar befolkningens värdering och hur denna varierar med kontext.

Den värdebaserade ersättningen bestäms genom att av en oberoende antibiotikakommitté baserat på läkemedlets profil och de preferensbaserade vikterna för värdedrivare. Idag finns det kommittéer i de flesta europeiska länder för att utvärdera värdet av vaccin (så kallade National Immunization Technical Advisory Group, NITAG). Specifika kommittéer för utvärdering av vaccin är motiverat

[4] Discrete choice är en metod som innebär att en respondent ställs inför ett val mellan två alternativ, till exempel Antibiotika A och Antibiotika B. Dessa alternativ skiljer sig åt i en rad egenskaper eller attribut, till exempel möjlighet att minska smittspridning, möjlighet att fördröja resistensutveckling och så vidare. Respondenten får ta ställning till vilket antibiotika hen föredrar och uttrycker därmed indirekt sina preferenser. Genom att låta respondenten göra flera, upprepade val med olika skillnader i attributnivå kan relativa vikter för respektive attributnivå (t ex högt skydd mot smittspridning) skattas via regressionsanalys.

av att vaccin, liksom antibiotika, är förknippat med bredare värden för hela befolkningen och att strategin för hur man använder vaccin har stor betydelse för dess värde. Det kan därför vara motiverat att även ha en sådan kommitté för antibiotika, vilken har möjlighet att se till värdet ur befolkningens perspektiv. En sådan kommitté bör dock inte vara nationell eftersom värdet behöver skattas ur ett vidare perspektiv än det nationella. Det är också viktigt att en sådan kommitté är oberoende och inte utses av regeringen/regeringar eftersom den inte ska ta nationella hänsyn. Ersättningen betalas ut årligen under tio år och kan justeras allt eftersom nya data och uppgifter samlas in om antibiotikans effekt på värdedrivarna. Inga bestämda kriterier avgränsar vilka produkter som har rätt att ta del av ersättningen utan detta bestäms av marknaden (endast de som uppnår tillräckligt högt värde för samhället antas nå marknaden). Om marknaden tar fram produkter med stort värde för samhället kan det uppstå kostnader som överstiger fonden för antibiotikainnovation. I denna situation får villkoren för budgeten omförhandlas. Detta förväntas dock inte bli något problem i närtid med tanke på hur eftersatt antibiotikautvecklingen är och de kvarstående vetenskapliga utmaningarna i att ta fram nya, innovativa antibiotika.

Tabell 2 jämför förslaget till en Abonnemangsmodell för Antibiotika med dagens system för prissättning och betalning av traditionella läkemedel i Sverige. Traditionella läkemedel skiljer sig generellt från antibiotika i två avseenden. För det första tar myndigheterna hänsyn till de flesta av dessa läkemedels värdedrivare i kostnadseffektanalysen och i bedömningen av betalningsviljan för ett QALY. För det andra finns inte någon uttalad ambition om en restriktiv användning eller att spara läkemedlet i beredskap för framtiden. Detta innebär att traditionella läkemedel för det mesta kan generera en tillräcklig intäkt för att företaget ska bli tillräckligt motiverat att utveckla dessa. Dessa förutsättningar saknas för antibiotika och därför finns det ett behov av en annan modell för prissättning och betalning.

Budgeten för traditionella läkemedel är på cirka 50 miljarder kronor per år och betalas av stat, regioner och patienter. Denna budget är dock inte konstant utan kan justeras i förhandlingar mellan stat och landsting. Detta skedde till exempel i samband med införande av läkemedel mot hepatit C. Budgeten för antibiotika bör vara internationell, till exempel inom ramen för EU. En utgångspunkt för skattning av budget är cirka 15 nya antibiotika under en 10 årsperiod till en total kostnad om cirka 1 miljard USD per antibiotika. Under förutsättning av att medlemsländerna börjar betala in redan innan det första antibiotikumet har tagits fram kan den ackumulerade budgeten förväntas uppgå till tillräckligt stora belopp för att täcka utbetalningarna. Vid behov får dock budgeten omförhandlas mellan medlemsländerna.

Idag finns ett system för värdebaserad prissättning i Sverige. Detta baseras för det första på en kostnadseffektanalys framtagen av företaget eller TLV. Denna analys tar hänsyn till kostnads-besparingar för vård och omsorg samt QALY-vinst för den behandlade patienten. För det andra tar

TLV eller NT-rådet ställning till om läkemedlet ska få ingå i subventionssystemet baserat på den inkrementella kostnaden per vunnen QALY och en bedömning av betalningsviljan för en QALY baserat på en viktning av sjukdomens svårighetsgrad, osäkerheten i analysen och i vissa fall även sortimentsbredd och sällsynt sjukdom. För att antibiotika ska kunna prissättas utifrån sitt värde för samhället föreslås en modell med preferensbaserade vikter för centrala värdedrivare. En sammanvägning av olika faktorer för att bestämma betalningsviljan eller värdet är en metod som de flesta länder redan applicerar i någon form. Det nya är att vikternas storlek vägleds av undersökningar av befolkningens preferenser. Möjligen skulle QALY kunna användas för att skatta en del av värdedrivarna (t ex minskad smittspridning) men det kan finnas andra sätt att värdera denna egenskap.

Utbetalning av ersättning till företagen sker i samband med användning för de traditionella läkemedlen. Då antibiotika förskrivs restriktivt med syfte att förhindra resistensutveckling ger denna utbetalningsmodell en för låg intäkt för att motivera utveckling av nya antibiotika. Modellen kan vara delvis eller helt loss-kopplad från användningen. Detta har ingen avgörande betydelse för modellen som sådan, men en helt loss-kopplad ersättning förutsätter högre ersättning jämfört med en delvis loss-kopplad modell.

***Tabell 2**. Jämförelse av dagens system för traditionella läkemedel och förslag till Abonnemangsmodell för Antibiotika*

	Dagens system för traditionella läkemedel	**Förslag till Abonnemangsmodell för Antibiotika**
Finansiering	Nationell finansiering via stat, regioner och patient. Totalt ca 50 miljarder kronor per år.	Internationell finansiering via medlemsländerna baserat på deras andel av total BNP. Totalt ca 8,5-12,5 miljarder kronor per år, varav Sveriges andel ca 340-500 miljoner kr per år*.
Värdebaserad prissättning	Bedöms av TLV och NT-rådet. Kostnadseffektanalys som tar hänsyn till värdet av: - Kostnadsbesparing för vård och omsorg av behandlad patient - Livskvalitet och livslängd för behandlad patient (QALYs) Viktad betalningsvilja för ett QALY – svårighetsgrad, osäkerhet och sortimentsbredd.	Bedöms av oberoende internationell antibiotikakommitté. Preferensbaserade vikter för värdedrivare för antibiotika, till exempel (11): - Minskad smittspridning (transmittsion value) - Försäkringsvärde (insurance value) - Möjliggörandevärde (enablement value) - Sortimentsbredd (diversity value) - Värde av snävare spektrum (spectrum value) - Värde av ny mekanism (novel action value)
Utbetalning	Vid användning av läkemedlet.	Fast årlig betalning loss-kopplad från användning.

*Baserat på 10-15 nya antibiotika under 10 år, d v s 1-1,5 antibiotika per år.

4.1 Förslag till implementering av en svensk pilotstudie

Som framgår ovan föreslår vi en svensk pilotstudie i väntan på en överenskommelse om ett internationellt samarbete för att initiera en abonnemangsmodell med värdebaserad marknads-inträdesersättning. Syftet med pilotstudien är att ta fram och validera en metod för att skatta preferensbaserade vikter för värdedrivare för antibiotika. Tidigare förslag till modellering (14, 16, 19, 25) av antibiotikans värde lämpar sig inte för att fånga samtliga viktiga värden av antibiotika eftersom de inriktar sig mot att skatta det förväntade värdet i form av minskade kostnader och antalet vunna QALYs, men fångar inte helt värdet för befolkningen av att t ex minska risk för att bli smittad av infektion, utveckla en resistent infektion, och sakna effektivt antibiotika vid större utbrott.

Utgångspunkten är att ta fram ett ”index” för preferenser för antibiotika som kan bli vägledande för att fastställa samhällets efterfråga. Detta kan liknas vid arbetet i EuroQol med att ta fram frågeformuläret/indexet EQ-5D som idag är ett av de mest använda frågeformulären för att undersöka livskvalitet inom hälsoekonomi. Detta frågeformulär togs fram genom att (i) fastställa fem ömsesidigt uteslutande dimensioner för hälsorelaterad livskvalitet: rörlighet, hygien, huvudsakliga aktiviteter, smärta/besvär samt oro/nedstämdhet, (ii) fastställa relevanta nivåer för respektive dimension: till en början var det tre nivåer per dimension i EQ-5D (inga/måttliga/stora problem, EQ-5D-3L) för att idag uppgå till fem nivåer per dimension (inga/lite/måttliga/stora/extrema svårigheter, EQ-5D-5L) samt (iii) härleda preferensbaserade vikter för respektive nivå via experimentella studier i befolkningen.

Det första steget handlar därför om att fastställa ömsesidigt uteslutande värdedrivare för antibiotika som är av relevans för befolkningen. Som framgår av avsnitt 2 i denna rapport finns det förslag till värdedrivare för antibiotika (STEDI(N): spectrum, transmission, enablement, diversity, insurance (novel action)) (11). En del av dessa faktorer kan ses som direkta värdedrivare av relevans för befolkningen; t ex transmission (värdet av minskad risk för smitta), enablement (värdet av minskad risk vid kirurgi etc), och insurance (värdet av att ha tillgång till antibiotika i händelse av ett större utbrott). Däremot utgör inte spectrum value, diversity value och novel action value en värdedrivare av direkt relevans för befolkningen. Deras värde består istället framförallt i hur de påverkar resistensutvecklingen. Det finns också en ISPOR Task Force Report som föreslagit 12 olika värdedrivare för hälso- och sjukvårdsåtgärder generellt (18). Detta förslag har vunnit relativt stort gehör och betraktas som en bra utgångspunkt för att identifiera ytterligare relevanta värdedrivare som ligger utanför ramen för den traditionella kostnadseffektanalysen. Det kan därför finnas skäl att se hur värdedrivare i detta ramverk kompletterar ramverket för antibiotika. Dessutom finns det ett behov av att studera hur olika förslag till värdedrivare överlappar varandra för att säkerställa att indexet baseras på ömsesidigt uteslutande kategorier (så kallad hörnlösningar). Vi behöver därför i detta första steg fastställa vad som ska räknas som relevanta värdedrivare/dimensioner i indexet för

antibiotika. Därefter ska respektive värdedrivare operationaliseras, d v s definieras på ett sådant sätt att det kan användas i en preferensbaserad undersökning. Varje värdedrivare behöver definieras så att den blir konkret och relevant för en respondent. Relevanta nivåer ska också definieras för respektive värdedrivare med syfte att fånga skalan av ett framtida antibiotikas effekt.

Slutligen ska en eller flera enkäter tas fram för att kunna härleda preferensbaserade vikter. Detta sker med en stated preference metod, det vill säga konstruera en hypotetisk valsituation för att härleda preferenser med t ex discrete choice och/eller contingent valuation (70-74). Dessa metoder kan både härleda relativa vikter för olika värdedrivare (t ex den relativa vikten av transmission i förhållande till enablement) och absoluta vikter för respektive värdedrivare i form av så kallad betalningsvilja (willingness to pay, WTP). Denna typ av studier har gjorts förut för att bland annat ge vägledning till beslutsfattare om befolkningens viktning av sjukdomars svårighetsgrad (67). Enkäten (enkäterna) testas i en fokusgrupp och en mindre pilot för att bland annat säkerställa att den anses relevant och angelägen för respondenterna, att den går att förstå och inte leder till uppenbara validitetsproblem (t ex föredrar mer risk framför mindre). En webbaserad version av den slutliga versionen av enkäten skickas ut till ett representativt urval av den svenska befolkningen med hjälp av ett externt företag med expertis i att genomföra webbenkäter. Det är relativt lätt och billigt att vidga undersökningen till flera länder.

Studien förväntas ge ett resultat som kan utgöra ett konkret exempel på hur preferensbaserade vikter kan härledas, åskådliggöra deras storlek samt ge underlag för att visa hur en framtida abonnemangs-modell skulle kunna fungera.

Referenser

1. Megiddo I, Drabik D, Bedford T, Morton A, Wesseler J, Laxminarayan R. Investing in antibiotics to alleviate future catastrophic outcomes: What is the value of having an effective antibiotic to mitigate pandemic influenza? Health Econ. 2019;28(4):556-71.

2. Roope LSJ, Smith RD, Pouwels KB, Buchanan J, Abel L, Eibich P, et al. The challenge of antimicrobial resistance: What economics can contribute. Science. 2019;364(6435).

3. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. Front Microbiol. 2010;1:134.

4. Buchy P, Ascioglu S, Buisson Y, Datta S, Nissen M, Tambyah PA, et al. Impact of vaccines on antimicrobial resistance. Int J Infect Dis. 2020;90:188-96.

5. O'Neill J. TACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS GLOBALLY: FINAL REPORT AND RECOMMENDATIONS - THE REVIEW ON ANTIMICROBIAL RESISTANCE. 2016 [cited 2020 16 november]. Available from: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf.

6. Larsson S, Prioux M, Fasth T, Ternhag A, Struwe J, Dohnhammar U, et al. A microsimulation model projecting the health care costs for resistance to antibacterial drugs in Sweden. Eur J Public Health. 2019;29(3):392-6.

7. Folkhälsomyndigheten. SWEDRES|SVARM Sales of antibiotics and occurrence of antibiotic resistance in Sweden. 2020 [cited 2020 22 december]. Available from: https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/e52354e8f91b43b9b25186f06b7a1b48/swedres-svarm-2015-15099.pdf.

8. European Centre for Disease Prevention and Control. Geographical distribution of the consumption of Antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2019. 2020 [cited 2020 22 december]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/geographical-distribution.

9. OECD. Antimicrobial Resistance - Tackling the Burden in the European Union. 2019 [cited 2021 22 februari]. Available from: https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf.

10. Renwick M, Mossialos E. What are the economic barriers of antibiotic R&D and how can we overcome them? Expert Opin Drug Discov. 2018;13(10):889-92.

11. Karlsberg Schaffer S, West P, Towse A, Henshall C, Mestre-Ferrandiz J, Masterton R, et al. Assessing the Value of New Antibiotics: Additional Elements of Value for Health Technology Assessment Decisions. 2017 [cited 2020 16 september]. Available from: https://www.ohe.org/news/assessing-value-new-antibiotics-additional-elements-value-health-technology-assessment.

12. Towse A, Hoyle CK, Goodall J, Hirsch M, Mestre-Ferrandiz J, Rex JH. Time for a change in how new antibiotics are reimbursed: Development of an insurance framework for funding new antibiotics based on a policy of risk mitigation. Health Policy. 2017;121(10):1025-30.

13. Folkhälsomyndigheten. Tillgänglighet till antibiotika - Återrapportering av regeringsuppdrag. 2017 [cited 2020 16 november]. Available from:

https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/t/tillganglighet-till-antibiotika/.

14. Rothery C, Woods B, Schmitt L, Claxton K, Palmer S, Sculpher M. Framework for value assessment of new antimicrobials. implicationsof alternative funding arrangements for NICE appraisal. 2018 [cited 2020 16 november]. Available from: http://www.eepru.org.uk/wp-content/uploads/2017/11/eepru-report-amr-oct-2018-059.pdf.

15. DRIVE-AB. DRIVE-AB Driving re-investment in R&D and responsible antibiotic use. 2018 [cited 2020 16 november]. Available from: https://www.imi.europa.eu/projects-results/project-factsheets/drive-ab.

16. Gordon J, Darlington O, McEwan P, Lumley M, Taie A, Hicks M, et al. Estimating the Value of New Antimicrobials in the Context of Antimicrobial Resistance: Development and Application of a Dynamic Disease Transmission Model. Pharmacoeconomics. 2020;38(8):857-69.

17. Outterson K, Rex JH. Evaluating for-profit public benefit corporations as an additional structure for antibiotic development and commercialization. Transl Res. 2020;220:182-90.

18. Lakdawalla DN, Doshi JA, Garrison LP, Jr., Phelps CE, Basu A, Danzon PM. Defining Elements of Value in Health Care-A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3]. Value Health. 2018;21(2):131-9.

19. Morton A, Colson A, Leporowski A, Trett A, Bhatti T, Laxminarayan R. How Should the Value Attributes of Novel Antibiotics Be Considered in Reimbursement Decision Making? MDM Policy Pract. 2019;4(2):2381468319892237.

20. Gotham D, Moja L, van der Heijden M, Paulin S, Smith I, Beyer P. Reimbursement models to tackle market failures for antimicrobials: Approaches taken in France, Germany, Sweden, the United Kingdom, and the United States. Health Policy. 2020.

21. TLV. Beslut 1619/2011 Cayston 2012 [cited 2020 4 december]. Available from: https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac3000c/1510316357456/bes120305-cayston.pdf.

22. TLV. Beslut 2291/2012 Colobreathe 2013 [cited 2020 4 december]. Available from: https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac30187/1510316357831/bes130131-colobreathe.pdf.

23. TLV. Beslut 4276/2013 Dificlir 2014 [cited 2020 4 december]. Available from: https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac3340b/1510316386565/bes140528-dificlir.pdf.

24. Neri M, Hampson G, Henshall C, Towse A. HTA and payment mechanisms for new drugs to tackle AMR 2019 [cited 2021 25 januari]. Available from: https://www.ohe.org/publications/hta-and-payment-mechanisms-new-drugs-tackle-amr#.

25. Jansen JP, Kumar R, Carmeli Y. Cost-effectiveness evaluation of ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections accounting for antibiotic resistance. Value Health. 2009;12(2):234-44.

26. Olofsson S, Persson U, Hultkrantz L, Gerdtham U. Betalningsviljan för att minska risken för icke-dödliga och dödliga skador i samband med vägtrafikolyckor – en studie med kedje-ansats. IHE Rapport 2016:7. 2016.

27. Trafikverket. Analysmetod och samhällsekonomiska kalkylvärden för transportsektorn: ASEK 7.0 Kapitel 9 Trafiksäkerhet och olyckskostnader. 2020 [cited 2020 22 december]. Available from: https://www.trafikverket.se/contentassets/4b1c1005597d47bda386d81dd3444b24/asek-7.0--2020/09_trafiksakerhet_a7_201204.pdf.

28. Gyrd-Hansen D, Halvorsen PA, Kristiansen IS. Willingness-to-pay for a statistical life in the times of a pandemic. Health Econ. 2008;17(1):55-66.

29. Svensson M, Nilsson F. TLV:s betalningsvilja för nya läkemedel har analyserats - Kostnadseffektivitet och sjukdomens svårighetsgrad avgörande för subvention – cancerläkemedel får kosta mer. 2016 Available from: https://lakartidningen.se/halsoekonomi/2016/07/tlvs-betalningsvilja-for-nya-lakemedel-har-analyserats/.

30. TLV. Cerezyme (imiglukeras) och Vpriv (velaglukeras alfa) Underlag för beslut om subvention - Omprövning, Dnr 1961/2015 2015 [cited 2018 21 maj]. Available from: https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac33d95/1510316366212/Bes161219_underlag_for_beslut_cerezyme_vpriv.pdf

31. Hillock NT, Merlin TL, Karnon J, Turnidge J, Eliott J. Value assessment of antimicrobials and the implications for development, access, and funding of effective treatments: Australian stakeholder perspective. Int J Technol Assess Health Care. 2020;37:e28.

32. Frisch R. Statics and Dynamics in Economic Theory Structural Change and Economic Dynamics 1992;3(2):391-401

33. Russell LB, Kim SY, Toscano C, Cosgriff B, Minamisava R, Lucia Andrade A, et al. Comparison of static and dynamic models of maternal immunization to prevent infant pertussis in Brazil. Vaccine. 2021;39(1):158-66.

34. Baker R, Chilton S, Donaldson C, Jones-Lee M, Lancsar E, Mason H, et al. Searchers vs surveyors in estimating the monetary value of a QALY: resolving a nasty dilemma for NICE. Health Econ Policy Law. 2011;6(4):435-47.

35. Brouwer W, van Baal P, van Exel J, Versteegh M. When is it too expensive? Cost-effectiveness thresholds and health care decision-making. Eur J Health Econ. 2019;20(2):175-80.

36. TLV. TLV:s uppdrag angående omregleringen av apoteksmarknaden. Slutrapport den 13 april 2010 med anledning av regeringens uppdrag i samband med omregleringen av apoteksmarknaden (S2008/10720/HS). . Stockholm: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; 2010. 2010

37. Persson U, Hjalte F. Ett nytt subventionssystem för innovativa läkemedel som kombinerar värdebaserad- och fri marknadsprissättning 2018 [cited 2021 26 februari]. Available from: https://ihe.se/wp-content/uploads/2018/04/IHE-Rapport-2018_1_.pdf.

38. SOU 2018:89. Tydligare ansvar och regler för läkemedel - Slutbetänkande av Läkemedelsutredningen. 2018.

39. Persson U, Olofsson S. Ett QALY är värt mer än två miljoner kronor. Läkartidningen 2018 115 E96F

40. Holmes EAF, Hughes DA. Challenges for Economic Evaluation of Health Care Strategies to Contain Antimicrobial Resistance. Antibiotics (Basel). 2019;8(4).

41. Anderson M, Mossialos E. Incentivising antibiotic research and development: is the UK's subscription payment model part of the solution? The Lancet Infectious Diseases 2020;20(162-163).

42. Outtandy A. The UK to provide upfront payment for innovative antibiotics via a world first 'Netflix style' payment scheme. 2020 [cited 2021 27 januari]. Available from: https://www.rjwpartners.com/media/1247/rjw_article_uk_antimicrobial_resistance_24nov20.pdf.

43. Stern S, Chorzelski S, Franken L, Völler S, Rentmeister H, Grosch B. Breaking through the Wall - A Call for Concerted Action on Antibiotics Research and Development. 2017 [cited 2020 4 december]. Available from: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Berichte/GUARD_Follow_Up_Report_Full_Report_final.pdf.

44. Baraldi E, Ciabuschi F, Callegari S, Lindahl O. Ekonomiska incitamentsmodeller för utveckling av nya antibiotika. 2018 [cited 2021 26 januari]. Available from: http://uu.diva-portal.org/smash/get/diva2:1276397/FULLTEXT01.pdf.

45. TLV. Tillgänglighet till antibiotika Delrapport 2: Ekonomiska ersättningsmodeller för nya antibiotika samt äldre förskrivningsantibiotika. 2016 [cited 2020 4 december]. Available from: https://www.tlv.se/download/18.36e5d52515ff45d25e39ec8a/1512121229637/delrapport_2_tillganglighet_antibiotika.pdf.

46. Ferraro J, Towse A, Mestre-Ferrandiz J. Incentives for New Drugs to Tackle Anti-Microbial Resistance 2017 [cited 2021 25 januari]. Available from: https://www.ohe.org/publications/incentives-new-drugs-tackle-anti-microbial-resistance.

47. Lum K, Bhatti T, Holland S, Guthrie M, Sassman S. Diagnosis Confirmation Model: A Value-Based Pricing Model for Inpatient Novel Antibiotics. J Law Med Ethics. 2018;46(1_suppl):66-74.

48. Clift C, Gopinathan U, Morel G, Outterson K, Røttingen J, So A. Towards a New Global Business Model for Antibiotics - Delinking Revenues from Sales. 2015 [cited 2020 4 december]. Available from: http://eprints.lse.ac.uk/62891/.

49. Daniel G, McClellan M, Margolis R, Schneider M, Qian J, Lavezzari G, et al. Value-Based Strategies for Encouraging New Development of Antimicrobial Drugs. 2017 [cited 2020 16 november]. Available from: https://healthpolicy.duke.edu/publications/value-based-strategies-encouraging-new-development-antimicrobial-drugs.

50. Ardal C, Johnsen J, Johansen K. Designing a Delinked Incentive for Critical Antibiotics: Lessons from Norway. J Law Med Ethics. 2018;46(1_suppl):43-9.

51. Morel CM, Lindahl O, Harbarth S, de Kraker MEA, Edwards S, Hollis A. Industry incentives and antibiotic resistance: an introduction to the antibiotic susceptibility bonus. J Antibiot (Tokyo). 2020;73(7):421-8.

52. Rex JH, Outterson K. Antibiotic reimbursement in a model delinked from sales: a benchmark-based worldwide approach. Lancet Infect Dis. 2016;16(4):500-5.

53. Ardal C, Lacotte Y, Ploy MC. Financing Pull Mechanisms for Antibiotic-Related Innovation: Opportunities for Europe. Clin Infect Dis. 2020;71(8):1994-9.

54. European Commission. Pharmaceutical Strategy for Europe. 2020 [cited 2021 28 januari]. Available from: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0761&from=EN.

55. NHS. World-first scheme underway to tackle AMR and protect UK patients. 2020 [cited 2020 16 november]. Available from: https://www.gov.uk/government/news/world-first-scheme-underway-to-tackle-amr-and-protect-uk-patients?utm_source=8bc685a2-7d1b-45f8-9a00-b0aafd92f927&utm_medium=email&utm_campaign=govuk-notifications&utm_content=immediate&utm_source=POLITICO.EU&utm_campaign=3226656e4a-EMAIL_CAMPAIGN_2020_06_17_10_16&utm_medium=email&utm_term=0_10959edeb5-3226656e4a-189648821.

56. Folkhälsomyndigheten. Analys av förutsättningar för att testa en ny ersättningsmodell för antibiotika. 2016 [cited 2020 4 december]. Available from: https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/d5956870361e49f79d278a17990cfc57/analys-ersattningsmodell-antibiotika-16125.pdf.

57. LIF. Förslag – Ekonomisk modell för nya antibiotika. 2016 [cited 2020 4 december]. Available from: https://www.lif.se/contentassets/fa41395ff37d47a8acf5ca7da7a027e0/20160829-forslag-ekonomisk-modell-nya-antibiotika_swe_final.pdf.

58. Okhravi C. Economics of Public Antibiotics Development. Front Public Health. 2020;8:161.

59. Baraldi E, Ciabuschi F, Leach R, Morel CM, Waluszewski A. Exploring the Obstacles to Implementing Economic Mechanisms to Stimulate Antibiotic Research and Development: A Multi-Actor and System-Level Analysis. Am J Law Med. 2016;42(2-3):451-86.

60. Dutescu IA, Hillier SA. Encouraging the Development of New Antibiotics: Are Financial Incentives the Right Way Forward? A Systematic Review and Case Study. Infect Drug Resist. 2021;14:415-34.

61. Kesselheim AS, Outterson K. Improving antibiotic markets for long-term sustainability. Yale J Health Policy Law Ethics. 2011;11(1):101-67.

62. Mossialos E, Morel CM, Edwards S, Berenson J, Gemmill-Toyama M, Brogan DM. Policies and incentives for promoting innovation in antibiotic research. 2010 [cited 2021 11 februari]. Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/120143/E94241.pdf.

63. Socialstyrelsen. Läkemedelsförsäljning i Sverige– analys och prognos 2020–2023 2020 [cited 2021 11 februari]. Available from: https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2020-4-6751.pdf.

64. Läkemedelsmarknaden. Ökad adalimumab-användning efter prispress. 2021.

65. TLV. Ändring i Tandvårds- och läkemedelsförmånsverkets allmänna råd (TLVAR 2003:2) om ekonomiska utvärderingar, TLVAR 2017:1 2017 [cited 2020 28 december]. Available from: https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac3230c/1510316374332/TLVAR_2017_1.pdf.

66. Svensson M, Nilsson FO, Arnberg K. Reimbursement Decisions for Pharmaceuticals in Sweden: The Impact of Disease Severity and Cost Effectiveness. Pharmacoeconomics. 2015;33(11):1229-36.

67. Baker R, Bateman I, Donaldson C, Jones-Lee M, Lancsar E, Loomes G, et al. Weighting and valuing quality-adjusted life-years using stated preference methods: preliminary results from the Social Value of a QALY Project. Health Technol Assess. 2010;14(27):1-162.

68. Rowen D, Brazier J, Mukuria C, Keetharuth A, Risa Hole A, Tsuchiya A, et al. Eliciting Societal Preferences for Weighting QALYs for Burden of Illness and End of Life. Med Decis Making. 2016;36(2):210-22.

69. Lancsar E, Gu Y, Gyrd-Hansen D, Butler J, Ratcliffe J, Bulfone L, et al. The relative value of different QALY types. J Health Econ. 2020;70:102303.

70. Olofsson S, Gerdtham UG, Hultkrantz L, Persson U. Measuring the end-of-life premium in cancer using individual ex ante willingness to pay. Eur J Health Econ. 2018;19(6):807-20.

71. Olofsson S, Gerdtham UG, Hultkrantz L, Persson U. Dread and Risk Elimination Premium for the Value of a Statistical Life. Risk Anal. 2019;39(11):2391-407.

72. Olofsson S, Gralén K, Hoxer C, Okhuoya P, Persson U. The Impact on Quality of Life of Diet Restrictions and Disease Symptoms Associated with Phenylketonuria - A Time Trade Off and Discrete Choice Experiment Study. Under review - not yet published 2021.

73. Olofsson S, Norrlid H, Persson U. Preferences for improvements in attributes associated with basal insulin: a time trade-off and willingness-to-pay survey of a diabetic and non-diabetic population in Sweden. J Med Econ. 2016;19(10):945-58.

74. Persson U, Norinder A, Hjalte K, Gralén K. The Value of a Statistical Life in Transport: Findings from a New Contingent Valuation Study in Sweden. Journal of Risk and Uncertainty 2001;23:121-34.

75. Jansen JP, Kumar R, Carmeli Y. Accounting for the development of antibacterial resistance in the cost effectiveness of ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of diabetic foot infections in the UK. Pharmacoeconomics. 2009;27(12):1045-56.

76. Folkhälsomyndigheten, TLV. Analys av förutsättningar för att testa en ny ersättningsmodell för antibiotika - Rapportering av regeringsuppdraget Precisering av uppdraget angående tillgänglighet till antibiotika 2016-12-01 2016 [cited 2021 1 februari]. Available from: https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/d5956870361e49f79d278a17990cfc57/analys-ersattningsmodell-antibiotika-16125.pdf.

77. Daniel GW, Schneider M, Lopez MH, McClellan MB. Implementation of a Market Entry Reward within the United States. J Law Med Ethics. 2018;46(1_suppl):50-8.

78. NICE. Models for the evaluation and purchase of antimicrobials. 2020 [cited 2021 22 januari]. Available from: https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/life-sciences/scientific-advice/models-for-the-evaluation-and-purchase-of-antimicrobials.

Bilaga 1. Modeller för värdering av antibiotika

Jansen et al. 2009 (25, 75)

Janssen et al. skattar kostnadseffektiviteten av ertapenum i behandlingen av komplicerade intraabdominala infektioner med hjälp av en modell som tar hänsyn till resistensutveckling. Modellen bygger på två delar. I den första delen simuleras utvecklingen av resistensutvecklingen i en SIS (Susceptible-Infected-Susceptible) modell. Individerna startar som oinfekterade eller mottagliga bärare (S) och kan bli infekterade med en mottaglig infektionstyp (Iw) eller en resistent infektionstyp (Ir). Den spontana läkningsförmågan är högre hos den mottagliga infektionstypen än hos den resistenta infektionstypen vilket innebär att den resistenta infektionstypen ökar över tid. Vid kombination av flera olika typer av behandlingsalternativ kan denna utveckling dock saktas ned. Den andra delen av modellen består av en enklare beslutsträdsmodell för att simulera kostnads-effektiviteten av entrepenum baserat på nivån av resistensutveckling simulerad i SIS modellen. Janssen et al. visar att införandet av entrepenum kan fördröja resistensutvecklingen och därmed bidra till kostnadsbesparingar och QALY-vinster.

Rothery et al. 2018 (EEPRU model, UK) (14)

Rothery et al. tog fram ett ramverk för utvärdering av antibiotika. Detta ramverk skulle (i) inkludera bredare värdedrivare av antibiotika definierade av OHE (11) (d v s transmission value, enablement value, diversity value, insurance value, spectrum value, novel action value), (ii) fungera även inom ramen för en loss-kopplad betalningsmodell, samt (iii) kunna utgöra underlag för NICE beslutsfattande. Ramverket bygger på en skattning av det förväntade värdet av att använda ett nytt antibiotikum. Detta skattas genom att för det första definiera ett antal olika strategier för hur det nya antibiotikumet kan användas. Därefter skattas de långsiktiga kostnaderna och fördelarna av denna strategi i en modell. Modellen består, liksom Jansen et al. modell, av två delar. Till skillnad från Jansen et al. tar modellen hänsyn till både primär (infektionstypen) och förvärvad (utvecklad under sjukhusvistelse, ”hospital-acquired”) resistens Den första delen är en mekanistisk, dynamisk modell som simulerar smittspridning och resistensutveckling. Den andra delen är en Markov modell som simulerar utfallet för patienten tre månader efter utskrivning från sjukhuset. En utmaning med modellen är att den förutsätter data och antaganden som det råder stor osäkerhet kring. Modellen förväntas därför behöva bygga på en kombination av data från observationsstudier/registerstudier, kalibrerade skattningar baserat på empiriska data och expertutlåtanden. Modellen ska inte innehålla kostnaden för det nya antibiotikumet eftersom utfallet av modellen syftar till att ge underlag till förhandlingar om kostnaden. Utfallet av modellen skattas som vanligt i termer av kostnad per person och QALY-vinst per person, men detta används inte för att skatta en inkrementell kostnadseffektkvot (ICER) utan för att skatta nettohälsovinsten för befolkningen (tidshorisont 10 år). Nettohälsovinsten

för befolkningen skattas genom att för det första dividera kostnaden per patient med alternativkostnaden för ett vunnet QALY, det vill säga vid vilken kostnad som ett QALY trängs ut i nuvarande sjukvård givet den rådande budgeten. Detta ger då QALY-förlusten per person. För det andra beräknas nettohälsan per person genom att subtrahera QALY-förlusten per person från QALY-vinsten per person. För det tredje multipliceras nettohälsan per person med den population som kan komma att behandlas under modellens tidshorisont för att nå fram till nettohälsovinsten för hela befolkningen. Principen med att beräkna detta utfall är att maximera den värdebaserade betalningen utan att påverka befolkningens hälsa negativt. Modellen kan fånga transmission value och i viss mån även diversity value (via skillnad i simulering av olika strategier) och conservation/option value (via skillnad i simulering av att använda direkt eller hålla i beredskap). Däremot kan den inte fånga enablement value, insurance value, spectrum value och novel action value. Novel action value förväntas dock fångas i de andra värdedrivarna och ska därför inte behöva skattas separat. Författarna testar modellen i en fallstudie med utgångspunkt i ett antibiotikum mot Acinetobacter baumanii. Tre olika strategier utvärderas (1: andra linjen, 2: första linjen, 3: mixad strategi, 50 % första, 50 % andra) jämfört med standardbehandling (nuvarande antibiotikum – tigecyline – i första linjen, ingen andra linje). Nettohälsovinsten för befolkningen skattades under ett scenario inklusive förvärvad resistens och under ett scenario exklusive förvärvad resistens. Vidare skattades varje sådant scenario under fem olika scenarier med olika klinisk effekt. Totalt skattades därför 30 olika utfall, som varierade mellan 32 och 188 QALY. Detta omvandlades även till en monetär enhet genom att sätta värdet av ett QALY till alternativkostnaden för ett QALY (£15,000), vilket innebar en nettovinst om mellan cirka £0,5 och £2,8 miljoner.

Morton et al. 2019 (19)

Morton et al. har inom ramen för IMI projektet DRIVE-AB tagit fram förslag om hur utvärdering av antibiotika inom HTA kan utvecklas för att inte underskatta dess värde. De förespråkar en fortsatt skattning via ICER, men baserat på en skattning av både direkta effekter för den behandlade patienten och indirekta effekter för befolkningen i form av transmission value och diversity value. De förespråkar även vikten av en analys på nationell nivå (ej regional) för att inkludera effekter på hela befolkningen, samt känslighetsanalyser för att ta hänsyn till resistensutveckling mot det nya antibiotikumet över tid. Morton et al. simulerar konsekvenserna av ett hypotetiskt antibiotikum mot carapenemresistent Acinetobacter baumannii (CRAB), en resistent mikroorganism, i Europa. Med hjälp av data från olika källor och expertutlåtande beräknar Morton et al. besparingar och QALY-vinst kopplat till behandling av patienten (direct savings/benefits), kopplat till minskad smittspridning i befolkningen (transmission savings/benefits) samt kopplat till större sortimentsbredd (diversity savings/benefits). Transmission value beräknas baserat på en skattning av minskningen av smitta vid införande av nytt antibiotikum (-40 %). Diversity value skattas baserat på expertutlåtande om minskad kostnad för att behandla resistent infektion inom intensivvården (-7 %). Den totala

besparingen skattades till 471 miljoner EUR varav de direkta fördelarna står för 41 %, minskad smittspridning för 55 % och sortimentsbredd för 4 %. Den totala QALY-vinsten skattades till 48 372 QALYs, varav de direkta fördelarna (behandlad patient) står för 26 %, minskad smittspridning för 69 % och sortimentsbredd för 5 %. Författarna konstaterar att en utvärdering av antibiotika som inte tar hänsyn till de indirekta effekterna av ett antibiotikum kommer att leda till en underskattning av värdet.

Gordon et al 2020 (16)

Gordon et al. utvecklar och validerar en modell för att utvärdera nya antibiotika och den optimala användningen av olika antibiotika. Modellen har tre komponenter; (1) smittspridning – en dynamisk modell för att simulera utveckling av smitta och resistensutveckling, (2) behandling – en modell som länkas till (1) och simulerar det hälsoekonomiska utfallet av olika behandlingsstrategier, (3) optimering – en modul som kan användas för att hitta den bästa möjliga strategin då det inte är möjligt att definiera en begränsad mängd strategier. Modellen används för att simulera kostnad och QALY-vinst över en 10-årsperiod och kan användas för att skatta en ICER. Gordon et al. skattar QALY-vinsten i UK för ett nytt antibiotikum mot en av tre bakterier (Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae eller pseudomonas aeruginosa). Modellen simulerar olika behandlingsstrategier och effektnivå för det nya antibiotikumet. Resultatet visar på en vinst om mellan 8 och 10 QALY per patient och mellan ca 3 700 och 8 200 QALYs för befolkningen. Storleken på vinsten beror i huvudsak på hur effektivt antibiotikumet är och hur stor andel som väntas vara resistent mot ett existerande antibiotikum. Däremot har behandlingsstrategin en begränsad betydelse för utfallets storlek.

Bilaga 2. Modeller för betalning av antibiotika

Chatham House Report 2015

I en rapport från Chatham House presenteras förslag på push och pull incitament som ska skapa bättre förutsättningar för att ta fram nya antibiotika med målet att uppnå ett NPV om cirka 100 miljoner USD. Författarna betonar att det är viktigt med flera olika strategier för att hantera de olika utmaningar som finns i olika stadier av processen från utveckling till lansering av ett nytt antibiotikum. Olika strategier är också viktigt för att försäkra sig om att så många aktörer som möjligt vill delta i utvecklingen av nya antibiotikum. Till exempel möter ofta små läkemedelsföretag en lägre alternativkostnad än större läkemedelsföretag. Samtidigt har små läkemedelsföretag svårare att bära den initiala kostnaden av osäkra investeringar i kliniska prövningar. Detta kan innebära att det för små läkemedelsföretag kan vara optimalt med tidigt stöd under tidiga faser av den kliniska prövningen medan större läkemedelsföretag behöver ett större incitament i samband med lanseringen av produkten. Med tanke på tidsvärdet av pengar (diskontering) behöver ett incitament vara större ju senare det ges i utvecklingskedjan. Ett tidigt stöd innebär dock att betalaren tar en större risk eftersom det är osäkert om produkten faktiskt kommer att nå marknaden. De strategier som föreslås i rapporten inkluderar (1) offentlig finansiering av grundläggande preklinisk forskning (fram till fas I), (2) delvis offentlig finansiering för klinisk prövning (fas I-III) via t ex etappbelöningar (ersättning efter genomförda faser), skattelättnader och public-private partnerships (PPP), samt (3) en ersättning som betalas ut i samband med att läkemedlet registrerats. Denna ersättning bör uppgå till omkring 1 miljard USD och vara loss-kopplad från användningen. Ersättningen bör justeras ned med det belopp som företaget erhållit i stöd i samband med tidigare faser av utvecklingen. Priser för användning bör istället sättas till produktionskostnaden. För att hantera att evidensläget är mycket osäkert och för att undvika budgetbegränsningar bör ersättningen betalas ut stegvis. Ett förslag är också att ett minimi bas-pris betalas vid godkännande och att ytterligare ersättning ges för ytterligare effekter som visas i studier efter godkännande (ett så kallat ”Tiered Reimbursement”). Författarna betonar att incitamentens storlek bör styras efter dess värde i att bemöta ett hot mot folkhälsan. Tre alternativ för värdering föreslås; (1) standard HTA process, vilket förutsätter en lösning av hur man kan hanterar resultat från non-inferiority trials och tar hänsyn till utvecklingen av resistens (alternativt uppföljning enligt Tiered Reimbursement), (2) skattar samhällsvärdet av antibiotika för hälsa mer generellt, t ex värdet av minskad morbiditet och mortalitet, (3) utgår ifrån en andel av den nuvarande globala efterfrågan på antibiotika (34-40 miljarder USD). Strategierna bör optimalt implementeras inom ramen för ett globalt alternativt regionalt samarbete med huvudsakligt bidrag från rikare länder och länder med hög antibiotikaanvändning (t ex G20) alternativt höga ambitioner inom området (t ex Nordic Council).

LIF, 2016, Modell för incitament (57, 76)

LIF föreslog 2016 en modell som skulle kunna lösa problemen med den rådande ersättningsmodellen (betalning per såld dos) vilket inkluderade överanvändningsproblemet, tillgänglighetsproblemet och FoU-problemet. Den föreslagna modellen innebar att företaget får en fast årlig ersättning som betalas av staten för essentiella antibiotika. Denna ersättning ska vara värdebaserad och skattas med hjälp av en beslutsträdsmodell som simulerar antalet vunna QALYs (för behandlade patienter) med det nya antibiotikumet över en 10-årsperiod. Dessa QALYs multipliceras därefter med betalningsviljan för ett QALY som antas uppgå till 655 000 kronor. Det totala värdet används sedan för att förhandla fram en rimlig ersättning som kan motsvara en del av detta värde. Utöver den fasta ersättningen från staten betalas ett lågt pris per såld förpackning av landstinget. Detta ska garantera att företaget inte har incitament att öka försäljningen av antibiotika och på så sätt minska överanvändningsproblemet.

Folkhälsomyndigheten och TLV fick, inom ramen för pågående regeringsuppdrag om att ta fram nya ekonomiska modeller för att öka tillgängligheten till antibiotika, i uppdrag av regeringen att genomföra en förstudie av förutsättningarna för att i praktiken testa LIF:s föreslagna modell. Denna förstudie resulterade i en rekommendation om att inte gå vidare med ett test av modellen. Skälen till detta var för det första att modellen inte ansågs kunna lösa överanvändningsproblemet. Tvärtom befarade FHM/TLV en ökad användning då landstingen får en låg styckkostnad per dos. Man ansåg också att det fanns risk att låga priser skulle kunna ge upphov till parallellhandel. För det andra ansåg FHM/TLV att modellen endast skulle bedöms utifrån hur väl den löser tillgänglighetsproblemet och inte hur väl den löser FoU-problemet eftersom detta låg utanför ramen för det pågående regeringsuppdraget och borde lösas inom ramen för ett internationellt samarbete. För syftet att lösa tillgänglighetsproblemet ansåg myndigheterna att det inte fanns något behov för en värdebaserad ersättning. De uttryckte också skepsis kring modellen för att beräkna värde då den baserades på input-variabler behäftade med mycket stor osäkerhet, skattade konsekvenser över en tidsperiod då det finns mycket strukturell osäkerhet (t ex införande av nya antibiotika som påverkar värdet) samt utgick från en betalningsvilja för ett QALY som inte är fastställd av myndigheterna. Dessutom ansågs det kunna påverka läkemedelsmarknaden på ett oförutsägbart sätt ifall ersättningsmodellen gav högre ersättning. LIF föreslog även ett takpris vid hög användning för att säkerställa att landstingen inte skulle få för stora utgiftsökningar i samband med en stor smittspridning. Myndigheterna såg dock inget direkt behov för en sådan typ av försäkring eftersom fokus var vardagsförsörjningen av antibiotika. LIF föreslår att finansieringen för den fasta ersättningen ska komma från en skatt på generiska antibiotika, en så kallad ”antibiotikapeng”. Detta skulle samtidigt kunna bidra till att minska överanvändningen. Denna modell liknar dagens ”generikapeng” med skillnaden att antibiotikapengen ska gå till staten istället för till apoteken. Myndigheterna bedömer dock att det finns problem med en sådan finansieringsmodell eftersom betalningen för antibiotikapengen kommer att delas mellan patient (ca 55 %) och landsting (ca 45 %). Då landstingens kostnader täcks av ett

statsbidrag blir nettotillskottet för staten endast den del som betalas av patienterna. Därför måste antibiotikapengen sättas till ett högre belopp.

TLV, 2016, Modell för tillgänglighet (45)

2015 fick Folkhälsomyndigheten och TLV i uppdrag att se över hur tillgängligheten till viktiga antibiotika kunde säkerställas. Inom ramen för detta uppdrag presenterade TLV ett förslag på en ny ekonomisk modell för ersättning till antibiotika. Modellen skulle vara applicerbar på antibiotika med (i) marknadsskydd (patent), (ii) särskilt medicinskt värde (bl a aktivt mot högresistenttyper), (iii) liten förväntad användning samt (iv) användning inom sluten vård (rekvisationsläkemedel). Modellen innebär att staten garanterar en viss årlig ersättning till företaget. Landstingen betalar för användningen av antibiotika. Mellanskillnaden mellan statens garanterade ersättning och landstingens betalning för användning betalas ut av staten vid årets slut. Denna modell säkerställer dels att staten inte betalar ut mer än det som behövs, dels att företaget får en tillräcklig ersättning trots restriktiv användning. För att få ta del av ersättningen krävs att företaget i kontrakt lovar att göra antibiotikan tillgänglig. Storleken på ersättningen beräknas utifrån det offentligas kostnader för att köpa in ett säkerhetslager. Folkhälsomyndigheten gör en skattning av behovet i form av volymen antibiotika och detta multipliceras därefter med marknadspris. (Denna modell kan i viss mån liknas vid Advanced Market Commitments (AMC) som tidigare använts för att säkerställa tillgång till vaccin bland utvecklingsländer.) TLV:s modell testas för närvarande av Folkhälsomyndigheten i en pilot-studie. Företagen som ingått avtal med Folkhälsomyndigheten är MSD, Shionogi, Pharmaprim och Unimedic Pharma. Fem antibiotika ingår i pilotstudien; Zerbaxa (ceftolozan-tazobaktam), Recarbrio (imipenem-cilastatin-relebaktam), Fetcroja (cefiderokol), Vaborem (meropenem-vaborbaktam) och Fosfomycin infectopharm (fosfomycin). Projektet ska pågå till och med 2022.

Folkhälsomyndigheten och TLV är tydliga med att modellen har syfte att öka tillgängligheten till antibiotika och inte att öka incitamenten för att ta fram nya antibiotika. Sverige anses vara ett för litet land för att kunna påverka incitamenten (1 % av globala läkemedelsutgifter). Myndigheterna utesluter dock inte att Sverige skulle kunna utgöra ett viktigt föredöme och nämner som exempel att OECD uppmärksammat Sverige som ett exempel på en modell för värdebaserad prissättning.

Rex och Outtersson 2016, Bench-mark based model (52)

Rex och Outtersson föreslår, likt flera samtida förslag, en modell med en loss-kopplad marknadsinträdesersättning (MER) motsvarande 200 miljoner USD per år under fem år (baserat på vad andra modeller har beräknat krävs för att uppnå ett tillräckligt högt förväntat nettovärde, ENPV). Till skillnad från andra samtida förslag menar de att detta endast ska utgöra en basbetalning. Utöver detta ska ett företag ha möjlighet att få ut ytterligare ersättning, motsvarande en andel av basbetalningen, då de har kunnat föra fram evidens för ytterligare fördelar. Dessa fördelar inkluderar; (1) en ny

mekanism, (2) nya antibiotika med samma mekanism, men med högre effekt eller säkerhet jämfört med det första antibiotikum med samma mekanism, (3) minskning av hälso- och sjukvårdskostnaderna, (4) aktivt mot prioriterade mikroorganismer samt (5) flera indikationerna för användning av antibiotikumet. Författarna betonar vikten av att ge ersättning baserat på värdet som det nya antibiotikumet tillför samhället eftersom det annars kan skapas skeva incitament att ta fram antibiotikum med minsta möjliga inkrementella värde. De för också fram en analogi om försäkrings-värdet med brandförebyggande åtgärder och menar att det är viktigt att i tid säkerställa tillgång till effektiva antibiotika eftersom de annars kan resultera i stora förluster för samhället under mycket kort tid. Modellen bör enligt författarna implementeras i ett internationellt samarbete (t ex G20) och förutsätta kontrakt som säkerställer att företaget fortsätter tillhandahålla antibiotikumet efter att de fått ut ersättningen.

O'Neill et al. 2016, Review on Antibiotic Resistance (AMR review), UK (5)

I ett projekt finansierat av regeringen i Storbritannien för O'Neill et al fram förslag på hur utbudet av nya antibiotika kan öka trots att efterfrågan samtidigt behöver begränsas. Detta förslag bygger för det första på en "Global Innovation Fund" som ger stöd till (1) tidig och innovativ (cutting-edge) läkemedelsutveckling, samt till (2) tillämpad forskning som är mindre innovativ och icke-kommersiell (t ex dosering, kombinationer av tillgängliga antibiotika). Författarna påpekar att det redan skett betydande framsteg inom detta område. För det andra föreslår de ett "Market Entry Reward" som ska ges till prioriterade antibiotika, det vill säga de som riktar sig mot bakterier som är resistenta mot flera eller alla antibiotika. Denna vinst uppgår till mellan 800 miljoner och 1.3 miljarder USD och förväntas leda till att 15 ytterligare antibiotika tas fram under de kommande 10 åren. Författarna påtalar, liksom Rex och Outtersson, att alternativet till att vänta och se (d v s inte ge tillräckliga incitament för att ta fram nya effektiva antibiotika) kan leda till extremt stora kostnader för samhället vid tidpunkten då behovet blir akut (se till exempel utbrott av pandemier). Det beräknas ta 10-15 år från upptäckt till patent för ett nytt antibiotikum och det är därför viktigt att investera tidigt för att hinna ifatt utvecklingen av antibiotikaresistens. O'Neill tar också upp principerna för denna vinst utan att specificera dem i detalj; (1) vinsten ska ges till de antibiotika som samhället har störst behov av, (2) vinsten ska vara fri från politisk risk vilket förutsätter ett långsiktigt åtagande, (3) vinsten ska kopplas till värdet för samhället, de antibiotikum som genererar mest värde ska få högre vinst, (4) betalning ska komma strax efter att produkten når marknaden, (5) vinsten ska villkoras med t ex global tillgänglighet, (6) kontrollen ska vara i händerna på utvecklaren och (7) vinsten ska administreras på global nivå (t ex av G20). O'Neill föreslår också ett antal sätt att finna finansiering för en "Market Entry Reward"; (1) avgift från läkemedelsföretag som inte forskar på antibiotika (pay or play), (2) skatt på antibiotika för användning för djur (antibiotika för användning hos människor antas vara för prisokänslig), (3) "kuponger" som ger företaget rätt att förlänga patent på ett av sina andra läkemedel eller rätt till en snabbare regulatorisk bedömning av ett av sina andra

läkemedel. O'Neill et al. konstaterar även att det inte finns en modell som passar alla antibiotika. En modell med "Market Entry Reward" passar i huvudsak bäst för antibiotika som riktar sig mot bredare spektrum. För antibiotika som riktar sig mot ett smalare spektrum kan det istället passa bättre med en annan modell, t ex högre prissättning baserat på diagnosbestämd användning.

Stern et al. 2017, GUARD (Global Union for Antibiotics Research and Development), Tyskland (43)

Tysklands regering finansierade ett projekt med syfte att ta fram förslag på en global modell för att stärka incitamenten för utveckling av nya antibiotika. Stern et al. presenterar ett förslag i tre delar med målet att få fram ett nytt antibiotikum per år. Den första delen är en global forskningsfond med stöd till grundforskning och prekliniska studier med syfte att öka sannolikheten för nya upptäckter. Den andra delen är en global utvecklingsfond med stöd till kliniska prövning med syfte att minska osäkerheten för investerare. Stödet ska ges som efterskänkbara lån (forgivable loans), vilket innebär att de endast återbetalas om antibiotikumet når marknaden. Stödet bygger också på att annan privat finansiering ingår och stödet avtar med klinisk prövningsfas (75 % för fas I/II och 50 % för fas III). Detta antas höja kvalitéten på ansökningarna och minska kostnaderna samtidigt som det möjliggör genomförande av prövningar trots stor osäkerhet kring resultatet. Den tredje delen är en marknads-inträdesbelöning (Global Launch Reward) med syfte att utgöra en försäkringslösning för industrin. Ett antibiotikum som uppnår vissa bestämda kriterier (Target Product Profile) ska ges en total ersättning om 1 miljard USD, vilket väntas ge en ENPV om 300 miljoner USD. Denna ersättning ska betalas ut stegvis över de första åtta åren på marknaden, varav 600 miljoner USD under de första tre åren och 400 miljoner USD under de kommande fem åren. Stegvis betalning minskar osäkerheten för betalaren då evidensläget är osäkert i samband med lansering och högre betalning i början ökar ENPV för företaget. Företaget ska betala tillbaka 30 % av sin vinst under tiden med patent. Detta säkerställer att ersättning endast ges till de företag som behöver det, samtidigt som det säkerställer finansiering för antibiotikum som annars inte hade lanserats och lyfter den lägsta förväntade vinsten för företaget. För att undvika en rusning till mållinjen och för att säkerställa en sortimentsbredd bör flera antibiotikum med samma Target Product Profile få ta del av ersättningen. Det är dock endast det första som bör få 100 % av ersättningen, nästkommande får endast en lägre andel (75 % 2:a, 50 % 3:e, 25 % 4:e, 0 % 5:e).

Ferraro et al. 2017, OHE (46)

I en rapport från Office of Health Economics (OHE) går Ferraro et al. igenom modellerna från O'Neill et al. 2016 och GUARD 2017 (här refererat till som MER, Market Entry Reward). De ställer sig frågande till storleken på de MER som föreslås och menar att 1 miljard USD är otillräckligt för att nå en positiv ENPV för företaget, om inte en större intäkt från försäljning kan garanteras. De

förespråkar istället ett MER på 2 miljarder USD vilket väntas täcka de beräknade utvecklingskostnaderna. Denna kostnad förväntas delas mellan Nordamerika och EU. EU:s andel skulle vara runt 33 % baserat på andel av försäljningen av antiinfektionsläkemedel. Det uttrycks också en skepsis mot försäkringsmodellen som föreslås i GUARD. En återbetalning av ersättningen skulle minska värdet av en sådan ersättning och leda till osäkerheter. OHE jämför även MER med två alternativa betalningsmodeller i form av korssubvention. Den ena modellen kallas för ”Priority Review Voucher” (PRV) och innebär att företaget har rätt att få förtur till regulatorisk prövning för ett annat av sina läkemedel. Den andra modellen kallas för ”Transferable Intellectual Property Rights” (TIPR) och innebär att företaget har rätt att förlänga patentet på ett annat av sina läkemedel. Både PRV och TIPR kan säljas vidare till ett annat företag. Dessa modeller finns tillämpade inom andra läkemedelsområden i USA och det har skett flera försäljningar av PRV och TIPR mellan företag vilket visar att dessa instrument genererar ett värde för företagen. OHE utvärderar de olika modellerna utifrån ett antal kriterier. Vad gäller trovärdighet finns det problem för både PRV och MER. Ett PRV kan visa sig vara värdelöst om företagets läkemedel inte får ett godkännande och det är också osäkert hur mycket snabbare den regulatoriska prövningen kan ske jämfört med den vanliga. En MER beror på kontraktsförhållanden och är förknippad med viss osäkerhet kring betalarens fullgörande av sina åtaganden. Kostnaden för ett TIPR beror på hur länge patentet förlängs och kan leda till effektivitetsförluster och rättviseproblematik då andra sjukdomsområden ska bekosta utveckling av antibiotika. Både TIPR och MER kan ändras i efterhand för att ta hänsyn till att värdet kan ha ändrats av ytterligare nya antibiotikum på marknaden. De kan också varieras för att anpassa betalningen efter värde. Detta är inte möjligt med en PRV. OHE rekommenderar att fortsatta initiativ tittar närmare på MER och TIPR. Däremot ser man inte någon större framtid för ett PRV i en europeisk kontext.

Daniel et al. 2017, USA (49, 77)

Daniel et al. (Duke-Margolis Center for Health Policy) diskuterar hur en MER kan tillämpas i USA. Till skillnad från de flesta länder i Europa har USA inte en ensam betalare av hälso- och sjukvård. Därför förespråkar Daniel et al. en modell där betalningen delas mellan stat och health plans. Modellen kallas för Priority Antimicrobial Value and Entry Reward (PAVE) och bygger på två komponenter. Den första komponenten består av en MER som betalas av staten för högt prioriterade antibiotika (antimicrobials). Ersättningen ska vara högre för antibiotika med ny mekanism eller ny klass. MER ska betalas ut stegvis över flera år och minska i utbetalning över tid. Den andra komponenten består av en alternativ betalningsmodell (alternative payment model, APM) som innebär att företaget tecknar avtal med health plans om en betalning per medlem givet att man uppnår vissa mål (restriktiv användning, fortsatt effektivitet, bättre data). Denna komponent är tänkt att successivt ersätta MER och den fortsatta utbetalningen av MER är villkorad av att företaget tecknar APM med health plans.

Årdal et al. 2018, DRIVE-AB, IMI (15)

DRIVE-AB är ett IMI (Innovative Medicines Initiative) finansierat projekt, d v s finansierat av EU och EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations). Projektet involverade ett konsortium med 16 aktörer från offentlig sektor och 7 läkemedelsföretag. I likhet med tidigare förslag föreslår DRIVE-AB både push och pull initiativ för att öka incitamenten att ta fram nya antibiotika. Push initiativen som rekommenderas inkluderar forskningsanslag och pipeline koordinatorer. Fyra typer av forskningsanslag föreslås med målet att minska den vetenskapliga utmaningen (svårigheten att hitta nya antibiotikum) och kostnadsutmaningen (höga kostnader för kliniska prövningar) ; (1) forskningsanslag för tidigt stadie, inkluderar grundforskning vid universitet och forskningsinstitut samt stöd till forskningsaktiviteter för läkemedelsupptäckter (riktade mot prioriterade områden definierade av WHO) hos universitet, forskningsinstitut och läkemedelsföretag, (2) forskningsanslag vid mellanstadie (från prekliniskt stadie till slutförande av fas I studie), detta ska i huvudsak ges till stora och mellanstora läkemedelsföretag (SMEs), offentlig-privata konsortium och icke-vinstdrivande forskningsgrupper och institut, (3) forskningsanslag för klinisk utveckling (fas II/III), med syfte att bidra till att minska alternativkostnaden av konkurrerande projekt, hjälpa till att bidra till projekt med otillräcklig finansiering samt hjälpa utvecklare att attrahera investerare genom att minska den finansiella risken av den kliniska prövningen. Detta forskningsanslag ska betalas tillbaka om företaget erhåller ett Market Entry Reward. Slutligen föreslås ett prioritets-forskningsanslag för antibiotikum som riktar sig mot mer omedelbara hot definierade av WHO. Detta anslag ges för alla faser av R&D och inkluderar delbetalningar baserat på framgångsrikt genomförande av förhandsdefinierade målsättningar. Pipeline koordinatorer är en funktion som syftar till att optimera utvecklingen av antibiotika utifrån målet att maximera folkhälsan, genom att t ex övervaka pipeline och identifiera brister (t ex avsaknad av antibiotikum mot en prioriterad bakterie), upptäcka viktiga antibiotikum som övergetts på grund av bristande lönsamhet och identifiera möjligheter för inkrementella förbättringar i antibiotikum. Vid identifierat behov kan pipelinekoordinatorer använda flera olika stöd, inklusive efterskänkbara lån, etappbelöningar (milestone payments) och forskningsanslag. Denna funktion finns redan inom ramen för pågående initiativ (BARDA, CARB-X och GARD-P) och DRIVE-AB föreslår därför att dessa funktioner får fortsatt stöd och utveckling.

DRIVE-AB föreslår, efter en genomgång och utvärdering av ett 30-tal initiativ bland olika stake-holders, också två former av pull incitament; Market Entry Reward (MER) och en modell för att säkra långsiktigt utbud/tillgänglighet efter patentet går ut (Long-term supply continuity model). Författarna skapar tre kategorier för MER; ett totalt loss-kopplat MER (fully de-linked), ett partiellt loss-kopplat MER (partially de-linked) MER samt ett partiellt loss-kopplat MER som justeras med försäljning (sales-adjusted). Total loss-koppling innebär att företaget endast får sin intäkt via MER och ingen intäkt via försäljning. En risk med en sådan modell är att det leder till överanvändning

eftersom användningen inte är förknippad med någon kostnad. För att förhindra detta bör staten sätta ett pris på användningen som betalas från användare till stat. En annan risk med en sådan modell är att företaget ser mindre värde av att ta fram ett nytt antibiotikum eftersom de inte får något betalt för användningen. Denna risk finns också med ett försäljnings-justerat MER som kan uppfattas som ett vinsttak av företaget. DRIVE-AB förespråkar därför en partiell loss-koppling. Denna modell är förenlig med det nuvarande systemet för betalning av läkemedel (d v s fortsatt betalning via användning), samt leder till att storleken på MER kan vara något lägre jämfört med vid en total loss-koppling. Modellen innebär dock en fortsatt risk för överanvändning eftersom företagen fortsatt har incitament att öka användningen via marknadsföring. Storleken på MER bör hamna omkring 800 miljoner USD till 1,5 miljarder USD vilket skulle ge 16-20 innovativa nya antibiotika under de kommande 30 åren. DRIVE-AB. Implementeringen av MER bör ske inom ramen för G20 för en första 20-årsperiod innan dess effekt kan förväntas vara synbar. Men dessförinnan bör två till tre länder pilottesta modellen under ett par år. MER bör betalas ut under en period av fem år under tiden med patent. Efter patentet har gått ut finns det anledning att teckna nya avtal med företaget för att säkra fortsatt tillgänglighet. DRIVE-AB föreslår här ett post-market entry reward. Det fungerar i stort sett på samma sätt som en MER men syftet är säkerställa tillgänglighet och inte att öka incitamenten. Storleken på ersättningen bör baseras på en uppdaterad HTA bedömning som inkluderar bredare värden i form av möjliggörandevärde, försäkringsvärde och sortimentsbredd. Dessa värden bör också ingå i den reguljära HTA bedömningen inför lansering.

Liksom O'Neill et al. konstaterar DRIVE-AB att det troligen inte finns en modell som passar för alla antibiotika. MER är sannolikt ett för kostsamt incitament för antibiotika som riktar sig mot svåra eller sällsynta indikationer och då kan det lämpa sig bättre med direkt forskningsanslag för att underlätta den kliniska prövningen som i dessa situationer ofta är komplicerad och kostsam.

Årdal et al. 2018, Norge, del av DRIVE-AB (50)

Inom ramen för DRIVE-AB testades hur en MER skulle kunna operationaliseras för pilot-test i Norge. Norge är, liksom Sverige, ett av de länder som har mest restriktiv användning av antibiotika och en låg nivå av resistensutveckling. Därför registreras inte alla antibiotika på den norska marknaden eftersom den ger så låg lönsamhet. Syftet med modellen var därför att säkerställa tillgänglighet till antibiotika och inte att öka incitamenten för att ta fram nya antibiotika. Till en början övervägdes en fullt loss-kopplad MER. Detta ansågs dock inte lämpa sig för den norska kontexten eftersom det skulle kunna leda till överanvändning om det inte finns något pris på användning, det skulle påverka Norges nuvarande system med referensprissättning och kräva förändringar av lagen och fördelen av en sådan modell skulle inte vara tillräckliga för att motivera ett system med återbetalning mellan stat och sjukhus. Istället förespråkades en partiell loss-koppling med "top-up" betalning. Detta skulle kunna fungera inom ramen för det rådande systemet.

Betalningen skulle baseras på det breda värdet för samhället, inklusive värdet av att minska eller kontrollera hot om läkemedelsresistens, värdet av stabilt utbud (tillgänglighet) samt värdet av beredskap. Värdet av minskad resistensutveckling och beredskap bedöms dock i nuläget som mycket låga i en norsk kontext med tanke på den låga resistensutvecklingen och fortsatta tillgången till effektiva antibiotika. Värdet för samhället av ett stabilt utbud skulle också sannolikt understiga det MER som Norge skulle behöva betala för att öka incitamenten att ta fram nya antibiotika enligt förslag av DRIVE-AB (cirka 6 miljoner USD per antibiotika, baserat på Norges andel av BNP för G20 länderna + skandinavien).

Baraldi et al. 2018, Sverige (44)

År 2017 fick Folkhälsomyndigheten ett regeringsuppdrag om att lämna förslag på svenska aktörers åtgärder för att stödja incitamentsmodeller som kan främja utveckling av nya antibiotika (Regeringsbeslut S2017/05730/FS). Folkhälsomyndigheten gav i sin tur en forskargrupp vid Uppsala universitet i uppdrag att utreda möjligheten att använda ekonomiska incitamentsmodeller som diskuterats i internationella sammanhang. Detta resulterade i ett förslag om tre incitamentsmodeller; (1) forskningsanslag (grants) riktade mot tidiga FoU-projekt (t o m fas II) och långsiktiga satsningar med start så snart som möjligt, total ökning av Sveriges nuvarande satsning om cirka 60 miljarder kronor per år som framförallt tillfaller universitet, (2) etappbelöningar (milestone prizes) (10-20 miljoner USD) vid slutet av de prekliniska stegen och vid slutet av fas I för höginnovativa molekyler mot specifika patogener, samt (3) pipeline koordinatorer, vilket inkluderar stöd till redan pågående initiativ med ”R&D Collaborations” – samarbetsplattformar för att genomföra tidiga FoU aktiviteter – och ”Non-profit Developers” – genomför antibiotikaprojekt för att föra fram antibiotika hela vägen till marknaden utan vinstintresse (t ex via finansiering från SIDA). Regulatoriska förenklingar nämns också som ett möjligt fjärde incitament.

En marknadsinträdesbelöning (MER) ansågs inte vara relevant för en svensk kontext baserat dels på samtal med nationella och internationella experter som menade att det vore omöjligt för Sverige att på egen hand betala för detta incitament, och Sveriges andel i ett internationellt samarbete skulle vara så liten att Sverige inte skulle ha någon avgörande roll, dels på simuleringar av kostnadseffekten av olika incitament som visade att ett MER skulle vara förhållandevis dyrt jämfört med andra initiativ. Storleken på ett MER för svensk del i ett internationellt samarbete beräknades uppgå till 6-9 miljoner USD per antibiotikum vid samarbete inom G20 (högre belopp för ett fullt loss-kopplad MER) och 23-34 miljoner USD vid ett samarbete inom EU. Om en MER skulle införas rekommenderades en fullt loss-kopplad version, det vill säga med all ersättning till företaget från MER. Detta för att minimera risken för överanvändning. Ett eventuellt MER borde finansieras med sjukvårdsbudgeten för att undvika utträngning av push initiativ som forskningsanslag.

I intervjuer med intressenter framkommer dock att MER är det enda incitament som tydligt motiverar de stora företagen. Större företag behöver också ett större MER i tidig utvecklingsfas (3 miljarder USD) än små företag. Detta kan bero på att större företag har andra terapeutiska områden med hög lönsamhet vilket gör att alternativkostnaden för att satsa på antibiotika är hög. Små företag har å sin sida ofta ett fokus på några eller enstaka produkter och kan acceptera relativt låg lönsamhet. Små företag kan också vara motiverade av förhållandevis låga forskningsanslag och etappbelöningar. Stora företag kräver tvärtom mycket stora forskningsanslag (utan MER) och ser inget värde i etappbelöningar då deras affärsmodell bygger på belöning i samband med produktlansering. Pipeline koordinatorer sågs inte heller som värdefullt av stora företag eftersom de inte satsar på produkter utan vinstpotential. Detta incitament sågs dock som positivt av de mindre företagen. Företagen föreslog även modeller med höjda styckpriser och korssubventionering med hjälp av ”Transferability Exclusivity Voucher”, det vill säga möjligheten att förlänga patentet på ett annat av sina läkemedel.

NHS 2020, Prenumerationsmodell för UK (42, 55, 78)

År 2020 lanserade Storbritannien ett pilottest av världens första MER. Det har också kommit att kallas prenumerationsmodellen eller ”Netflix-modellen” eftersom det bygger på en fast betalning loss-kopplad från användningen. Modellen i Storbritannien är en totalt loss-kopplad MER, d v s all intäkt till företagen kommer från MER och ingenting från själva användningen. Ersättning ska ges till produkter som tillgodoser ett område med stort behov i Storbritannien och internationellt. Piloten testas på två produkter, en existerande produkt (marknadsgodkännande under senaste 2-3 åren) och en ny produkt (marknadsgodkännande under 2020). Produkten kan få upp till och med £10 miljoner per år i tre år med möjlighet till förlängning i ytterligare sju år, d v s upp till och med £100 miljoner. Det som skiljer modellen i Storbritannien ifrån flera tidigare internationella initiativ är att den bygger på en avancerad modell för att skatta det totala värdet för samhället av det nya antibiotikumet som tar explicit hänsyn till breda värden som sortimentsbredd (diversity value), minskad spridning (transmission value), möjliggörandevärde (enablement value), smalare spektrum (spectrum value) och försäkringsvärde (insurance value). Dessa värden ska beräknas i QALYs. Modellen bygger på den som tagits fram av EEPRU (se ovan i sammanfattning av modeller för värdering) och EEPRU ska också delta i HTA processen och ta fram HTA rapporten för NICE. Modellen kräver flera komplicerade samband och data som det råder osäkerhet kring och en del estimat ska bestämmas baserat på expertutlåtanden. Resultatet ska uttryckas i intervall för att ta hänsyn till osäkerheten. Värdedrivare som inte ingår i modellen kan ingå som kvantitativ eller kvalitativ information som en del av utvärderingen. Resultat från prekliniska studier (PK/PD profiler) är accepterad evidens. En speciell kommitté hos NICE bedömer resultatet av HTA rapporten från EEPRU och ger en rekommendation som underlag för förhandlingar mellan företaget och NHS. Denna rekommendation är inte ett binärt beslut om huruvida produkten ska användas inom NHS eller ej utan kommer sannolikt att handla om ett intervall av skattad QALY vinst. Detta används som underlag för

förhandlingar och därefter ger NICE en slutlig rekommendation baserat på resultatet av förhandlingarna. HTA processen pågår under 2021 och förhandlingar om ersättningsnivå (”prescription payments”) är planerade till början av 2022.

Okhravi 2020 (58)

Okhravi simulerar kostnadseffektiviteten (kostnad per marknadsinträde) av direkt och indirekt finansiering av antibiotika-utveckling. Direkt finansiering betyder att det offentliga betalar för att ta fram ett antibiotikum, från preklinisk fas till lansering. Finansiering sker baserat på vad det kostar att ta fram och utan vinstmotiv. Detta kan, men behöver inte betyda, att det offentliga tar över ägandeskapet. Indirekt finansiering betyder att det offentliga skapar olika incitament för att få privata aktörer att utveckla antibiotika. De exempel som utvärderas inkluderar priser för uppnått utfall i olika faser, det vill säga etappbelöningar under fas I-III och marknadsinträdesersättning vid lansering. Ett pris som ges senare måste bli högre för att kompensera för tidskostnaden av pengar och den höga risk som utvecklaren måste ta i tidigt skede. Resultatet av simuleringen för ett hypotetiskt antibiotikum riktat mot sex olika patogener visar att direkt finansiering är någorlunda konstant (omkring 1 miljard USD) oavsett i vilken fas och för vilken patogen det ges. Indirekt finansiering varierar dock i högre grad och kan uppgå till mycket stora belopp vid lansering (d v s som en MER, ca 1,5-3 miljarder USD). Författarna menar att det är svårt att försvara varför man ska betala så pass höga ersättningar med indirekt finansiering då man kan nå samma resultat med direkt finansiering. Denna lösning innebär också att det inte längre finns något behov av att göra komplexa och osäkra analyser av värdet av antibiotika.

IHE – Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi grundades 1979, som det första hälsoekonomiska forskningscentret i Sverige, för att ge forskare inom ämnet hälsoekonomi en bred plattform att bedriva sin forskning utifrån. IHE har varit ett centralt nav för hälsoekonomin sedan dess och visionen, som ett oberoende och multidisciplinärt forskningsinstitut med både privata och offentliga uppdragsgivare, är att bidra till ett sunt beslutsfattande inom hälso- och sjukvården genom att överbrygga klyftan mellan akademi, industri och vårdgivare.

IHE arbetar både i Sverige och internationellt och våra uppdragsgivare består bland annat av myndigheter, vårdgivare, bransch- och patientorganisationer samt life-science industrin. Därtill samarbetar vi kontinuerligt med både hälsoekonomiska och kliniska enheter inom akademin.

En förutsättning för IHE:s aktiviteter är att personalen deltar i nationella och internationella nätverk och samarbetsprojekt. Aktiv medverkan bidrar till att utveckla IHE:s hälsoekonomiska kompetens och att identifiera aktuella frågeställningar och metodutveckling.

Sedan 2002 organiserar IHE ett nätverk för svenska hälsoekonomer med årliga möten. IHE arrangerar även en policyinriktad, tvådagars årlig konferens där hälso- och sjukvårdens aktörer såsom industrin, nationella myndigheter och hälso- och sjukvården möts och diskuterar aktuella ämnen, samt håller öppna kurser inom hälsoekonomi och hälsoekonomisk modellering.

Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi
The Swedish Institute for Health Economics
www.ihe.se