

Mulighetsstudie for antibiotikaproduksjon

30. mars 2022



Innhold

Forord	4
Sammendrag	5
1. Innledning	10
1.1 Bakgrunn	11
1.2 Mandatet	14
1.3 Organisering av arbeidet	15
2. Antibiotikamarkedet og forsyningskjeden	15
2.1 Antibiotikamarkedet i Norge og Norden	17
2.2 Inndeling av antibiotika	20
2.3 Utvalg av antibiotika til mulighetsstudien	21
2.4 Økende antall brudd i forsyningen	22
2.5 Antall virkestoffprodusenter for utvalgte antibiotika	24
2.6 Formuleringer til barn og andre sårbare pasientgrupper	28
3. Muligheter for etablering av norsk antibiotikaproduksjon	29
3.1 Kort om produksjon og dokumentasjon av legemidler	30
3.2 En trinnvis modell	34
3.3 Kostnadsestimer	40
3.4 Mulig omsetning av legemidlene som produseres i anlegget	46
3.5 Ny regulatorisk kategori for å tilrettelegge for beredskapsproduksjon	52
3.6 Juridiske rammebetingelser	54
3.7 Positive og negative økonomiske virkninger	57
4. Eierskapsmodeller	62
4.1 Statlig eierskap	63
4.2 Privat eierskap	67
4.3 Privat/offentlig eierskap	67
4.4 Anbefalt eierskapsmodell	68
5. Mulige markedsstimulerende tiltak som kan bidra til forsyningssikkerhet	70
5.1 Økt betalingsvillighet for sårbare antibiotika i sykehus i Norge og Norden	71
5.2 Inntektsgaranti	74

5.3 Harmonisering av regelverk i Norden	80
5.4 Økt etterspørsel av smalspektrede antibiotika	81
5.5 Oppsummering av de foreslåtte tiltakene	83
6. Internasjonale prosesser og Initiativer	84
6.1 Europa	85
6.2 Norden	88
6.3 Globale prosesser og initiativ	90
7. Anbefalinger	94
7.1 Styring og koordinering av legemiddelberedskapen	95
7.2 Markedsstimulerende tiltak for utvalgte viktige antibiotika iverksettes	96
7.3 Internasjonalt samarbeid bør konkretiseres og videreføres	98
7.4 En plan for et fleksibelt produksjonsanlegg utarbeides	99
7.5 Bidra til å øke transparens i markedet og forsyningskjeden	102
Begrepsforklaringer	103
Organisering av arbeidet	112

Forord

I august 2020 fikk Helsedirektoratet i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å lede arbeidet med en mulighetsstudie for industriell antibiotikaproduksjon, i samarbeid med Statens legemiddelverk, de regionale helseforetakene, industrien og andre relevante offentlige og private aktører.

Oppdraget og arbeidet med denne mulighetsstudien tar utgangspunkt i forsyningssikkerhet og legemiddelberedskap. Antibiotika er en viktig legemiddelgruppe både i primær- og spesialisthelsetjenesten. Riktig bruk av antibiotika og bruk av riktig antibiotika er viktig for god pasient-behandling og nødvendig for å bremse utvikling av antibiotika resistens.

Vi mener tiltakene beskrevet og anbefalt i denne mulighetsstudien kan bidra til økt forsyningssikkerhet og bedre legemiddelberedskap. De krever utstrakt samarbeid og koordinering, både nasjonalt, nordisk og europeisk.

Arbeidet med å innhente relevant informasjon, skrive mulighetsstudien og forankre anbefalte tiltak har vært omfattende og krevende. Mange fagpersoner og aktører har vært involvert. Helsedirektoratet retter en stor takk til alle medvirkende for gode forslag og innspill – og godt samarbeid.

30.mars 2022

Bjørn Guldvog

helsedirektør

Sammendrag

Denne mulighetsstudien er en oppfølging av og bygger videre på utredninger gjennomført i helseforvaltningen de senere årene innen legemiddelberedskap og legemiddel- og antibiotikaproduksjon i Norge. Covid-19 pandemien har brakt nye perspektiver og erfaringer som har gitt fortgang i arbeid med beredskapslagring og fokus på forsyningskjeder og effektive innkjøp av legemidler og andre viktige innsatsfaktorer for helsetjenesten i Norge og ikke minst i EU. Siden det ikke produseres antibiotika i Norge i dag, er vi fullstendig avhengige av import fra det internasjonale markedet. I denne mulighetsstudien vurderes mulig etablering av antibiotikaproduksjon i Norge samt andre tiltak for å styrke legemiddelberedskapen og bedre forsyningssikkerheten.

Riktig bruk av antibiotika har lenge vært et prioritert område for helsetjenesten. Norge har oppnådd Regjeringens målsetting om redusert antibiotikabruk, særlig i primærhelsetjenesten. Samme trend ses i de nordiske landene. Riktig antibiotikabruk innbefatter både begrensning av i hvilke tilfeller man benytter antibiotika og bevisst og konsekvent valg av riktig antibiotikum i hvert enkelte tilfelle når det må benyttes, blant annet for i størst mulig grad å begrense utvikling av antibiotikaresistens. I Norden benyttes smalspektrede penicilliner i mye større grad enn de aller fleste alle land. Antibiotika som er viktige for behandling i de nordiske landene har dermed et begrenset marked, sett i internasjonalt perspektiv.

De fleste antibiotika ble utviklet for flere tiår siden og patenter er utløpt. Markedet er preget av høy konkurranse og prispress, og det er et krevende marked for europeiske produsenter. Prosjektgruppen for mulighetsstudien har identifisert fire markedsstimulerende tiltak som kan bidra til å sikre forsyningen av antibiotika ved å øke markedsattraktiviteten for produsent/leverandørleddet gjennom mer forutsigbarhet og økte priser.

Av våre nordiske naboland er det Danmark som produserer flest antibiotika virkestoffer, mens produksjon av ferdig produkt skjer for flere antibiotika både i Finland, Sverige og Danmark. Uoversiktlige forsyningskjeder gjør det krevende å kartlegge europeisk antibiotikaproduksjon. Analyser tyder på at til tross for betydelig antibiotikaproduksjon i Europa, både av virkestoff og ferdig produkt, er det for enkelte antibiotika virkestoffer få eller ingen europeiske produsenter.

Forsyningskjeden for legemidler er preget av mangel på transparens, både når det gjelder priser og hvor råvarer og virkestoffer faktisk produseres. I de senere årene har Norge og Europa opplevd økende antall brudd i legemiddelforsyningen med mangler på legemidler, som konsekvens. Oftest er alternative legemidler tilgjengelige i markedet, enten i form av tilsvarende produkter godkjent i Norge eller ved import av utenlandske pakninger. Økende antall legemiddelmangler skaper likevel merarbeid i apotek og ellers i helsetjenesten og helseforvaltningen noe som kan lede til usikkerhet hos pasienter som bruker legemidler det virker å være vanskelig å skaffe. Mangler på antibiotika utgjør rundt 6 % av legemiddelmangler i Norge. Økende antall legemiddelmangler må ses i sammenheng med forhold i markedet og forsyningskjeden.

25 antibiotika virkestoffer er valgt ut i denne mulighetsstudien med bakgrunn i en vurdering av hvilke virkestoffer som er viktige for behandlingen av infeksjoner hos norske pasienter. Etter en detaljert gjennomgang av produksjonsprosess for hvert enkelt virkestoff er det gjort vurderinger av hvordan norsk produksjon av virkestoffene eventuelt kan etableres og ulike typer produksjonsanlegg er vurdert.

En fullskala produksjon av ett eller flere antibiotika fra råvarer til ferdige legemidler med markedsføringstillatelse krever et stort produksjonsanlegg med kostnader som i prosjektet er beregnet til milliardbeløp. I denne mulighetsstudien skisseres en alternativ tilnærming med trinnvis etablering, der antibiotika uten markedsføringstillatelse vil kunne produseres og være tilgjengelige til beredskapsformål og for andre udekkede behov i markedet. En gradvis opptrapping og utvidelse av produksjonen, inkludert søknad om egne markedsføringstillatelser kan vurderes i takt med økt erfaring, kompetanse og vurdering av mulig omsetning av produksjonen. En slik tilnærming vil redusere den økonomiske risikoen, kan tilpasses utvikling av kompetanse og erfaring og vil etter prosjektgruppens vurdering være det beste alternativet ved eventuell oppstart av norsk antibiotikaproduksjon.

Samlet nasjonal styring og koordinering av legemiddelberedskap og tiltak for å bedre forsyningssikkerheten er en viktig forutsetning for beredskap, noe som også er påpekt av Koronakommisjonen. Ved vurdering av eventuell etablering av norsk antibiotikaproduksjon er samarbeid med eksisterende aktører i markedet viktig. Kompetanse og kapasitet finnes i eksisterende norsk legemiddelproduksjon. Opprettelse av et operativt forum, som kan styre og koordinere legemiddelberedskapen, for legemiddelproduksjon og beredskap har vært foreslått i tidligere utredninger og støttes av prosjektgruppen for mulighetsstudien. Anskaffelse av produksjonskapasitet gjennom anbudsprosesser og ulike former for privat-offentlig samarbeid kan være et aktuelt alternativ til etablering av et nytt produksjonsanlegg og må vurderes før endelig beslutning om etablering av produksjon fattes.

Før produksjon kan etableres, er det behov for prosess- og produktutvikling for utvalgte antibiotika. Det foreslås å etablere et eget arbeid som sikrer langsiktig utvikling og eventuelt forskning knyttet til oppbygging av nasjonal generisk legemiddelproduksjon med

fokus på antibiotikaproduksjon. Denne aktiviteten vil være en forutsetning for å kunne realisere de ulike trinnene i utviklingen av norsk antibiotikaproduksjon.

Den trinnvise etableringen kan skisseres slik: I første trinn etableres ferdigvareproduksjon, som med utgangspunkt i innkjøpte virkestoffer og hjelpestoffer kan produsere legemiddelformuleringer som tabletter, miksturer og sterile formuleringer til intravenøs administrasjon.

I trinn to etableres en produksjonslinje for virkestoffer. Produksjon kan skje via kjemiske synteser eller biologisk produksjon ved hjelp av gjærceller, såkalt fermentering. Noen antibiotika fremstilles ved fermentering med etterfølgende kjemiske synteser. Penicilliner fremstilles via fermentering og krever egne produksjonsanlegg, for å hindre at rester fra penicillinproduksjon forurensar andre legemidler. Dette er nødvendig fordi enkelte pasienter har allergi mot penicilliner. Til tross for at noen smalspektrerte penicilliner muligens har den mest sårbare forsyningssituasjonen, er det prosjektgruppens anbefaling at et fleksibelt anlegg som kan produsere mange ulike legemidler, men ikke penicilliner, prioriteres ved eventuell etablering av norsk antibiotikaproduksjon.

Produksjonsprosessene for virkestoff utvikles og forbedres i en forsknings- og utviklingsenhet, som foreslås etablert forut for trinn 1. Virkestoffene viderebehandles til ferdige legemiddelformuleringer i ferdigvareproduksjonsanlegget. I et eventuelt trinn 3 gjennomføres en oppskalering av anlegget med tanke på å konkurrere i et internasjonalt marked.

Det anbefales at arbeidet med etablering av norsk antibiotikaproduksjon ved denne trinnvise modellen videreføres gjennom utarbeidelse av en mer detaljert plan.

Prosjektgruppen har gjennomgått ulike former for statlig eierskap og statlig støtte som kan være aktuelle ved etablering av antibiotikaproduksjon i Norge. Innledning av formell dialog med EFTA Surveillance Authority, ESA for avklaringer når det gjelder regelverk for statsstøtte anbefales.

En rekke internasjonale og særlig europeiske prosesser og initiativer er iverksatt innenfor forsyningssikkerhet på legemiddelområdet. Mulighetsstudien kan danne grunnlag for norsk dialog med EU-kommisjonen relatert til legemiddelberedskap og for nordiske initiativer innenfor rammen av Nordisk ministerråd. Arbeid gjennom organer som Verdens helseorganisasjon kan benyttes for å styrke det globale arbeidet med forsyningssikkerhet.

Anbefalte tiltak - prioritert

1. Styling og koordinering av legemiddel-beredskapen



Et nasjonalt organ med ansvar for:

- Styling av legemiddelberedskapen
- Oversikt over forsyningssituasjonen
- Koordinering av relevante aktører og tiltak knyttet til legemiddelberedskap
- Beslutninger for iverksettelse av norsk beredskapsproduksjon av legemidler inkludert antibiotika
- Aktiv dialog med europeiske legemiddelprodusenter, herunder antibiotikaprodusenter

2. Markedsstimulerende tiltak for utvalgte antibiotika



Økt betalingsvillighet for sårbare antibiotika i sykehus i Norge og Norden



Inntektsgaranti for utvalgte antibiotika, inklusiv barneformuleringer



Nordisk harmonisering av styrker, pakningsstørrelse og merking



Systematisk oversikt over kunnskapshullene rundt å ta i bruk smalspektrede penicilliner



3. Internasjonalt samarbeid bør konkretiseres og videreføres



Dialog med EU-kommisjonen om legemiddelberedskap

Følge og bidra i utviklingen av SECURE*

Videreføre dialogen etablert med Civica RX**

Dialog med Nordisk Ministerråd

Videreføre dialogen etablert med Det globale fondet, UNOPS, WHO og Unicef

Vurdere møte med antibiotika-produsenter i Europa

* SECURE skal bidra til å øke tilgang på essensielle antibiotika ** Civica RX – «Non-profit» amerikansk legemiddelselskap

4. En plan for et fleksibelt produksjonsanlegg



Viktige vurderinger:

Fleksibelt anlegg egnet for kontinuerlig produksjon og beredskap



En trinnvis tilnærming



Muligheter for statsstøtte (ESA)



Prosess- og produktutvikling

- Relatert til industriell og beredskapsrelatert produksjon av legemidler, spesielt antibiotika
- Ledes og gjennomføres av eksisterende institusjoner og universiteter

Detaljert plan for et fleksibelt produksjonsanlegg bør inneholde:

- Investeringskostnader basert estimer i denne studien
- Driftskostnader basert på estimer i denne studien
- Driftsinntekter basert på en utvalgt produktportefølje og markedsinformasjon fra Menons markedsanalyse
- Beskrivelse av mulig samarbeid med eksisterende produsenter av virkestoff og ferdige formuleringer
- Konkurrentanalyse med utgangspunkt i Menons markedsanalyse
- Nåverdiberegninger basert på budsjettet kontantstrøm
- Finansieringsplan
- Eierskapsmodell basert på vurderinger i denne studien

5. Bidra til å øke transparens i markedet og forsyningskjeden



- Den manglende åpenheten om forsyningslinjer for legemidler herunder antibiotika er en utfordring
- Verdens helseforsamling vedtok i mai 2019 en resolusjon om å forbedre åpenheten i markedene for legemidler.
- Norge burde bidra, gjerne i sammenheng med resolusjonen, til å gjøre informasjon om forsyningskjeder lettere tilgjengelig i samarbeid med de andre Nordiske landene, EU og WHO.

1. Innledning

1.1 Bakgrunn

Beredskap handler om å være godt forberedt slik at en uønsket hendelse ikke oppstår og begrense konsekvenser av en uønsket hendelse om den oppstår. Uønskede hendelser er hendelser som avviker fra det normale, og som har medført eller kan medføre tap av liv eller skade på helse, miljø, materielle verdier og kritisk infrastruktur¹.

Norsk legemiddelberedskap er beskrevet i rapporten *Nasjonal legemiddelberedskap – vurderinger og anbefalinger*², som kom i 2019. Den nasjonale legemiddelberedskapen skal sikre tilgang på kritiske legemidler ved akutte hendelser og forsyningssvikt.

Beredskapssikring av legemidler til primærhelsetjenesten er gjennomført via beredskapslager hos legemiddelgrossister nedfelt i grossistforskriftens § 5³. De regionale helseforetakene har ansvar for beredskapssikring av legemidler til spesialisthelsetjenesten. Beredskapslagring er tatt inn i anbudsutlyst avtale om legemiddelforsyning og grossisttjenester, nåværende avtale er gjeldende fra februar 2021 (G2021)⁴. Det er gjort egne avtaler med legemiddelgrossister om beredskapslagring av legemidler som er finansiert av spesialisthelsetjenesten, men som utleveres i apotek via H-resept⁵.

I løpet av våren 2020 ble det i forbindelse med covid-19 pandemien initiert etablering av utvidede beredskapslagre for primær- og spesialisthelsetjenesten. Helse Vest RHF fikk i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å etablere et beredskapslager for legemidler både for primær- og spesialisthelsetjenesten på norsk jord for opptil 6 måneders forbruk (B180). Prosjektet med etablering av B180 er nå avsluttet, beredskapslagrene forvaltes av Sykehusapoteka Vest på vegne av Helsedirektoratet og de regionale helseforetakene. Det arbeides med å konsolidere beredskapslagre som ble etablert i 2020 i forbindelse med covid-19. Beredskapslagrene omtalt over inneholder samlet sett alle de 25 antibiotika virkestoffene denne mulighetsstudien omfatter med unntak av dikloksacillin, trimetoprim, nitrofurantoin, klaritromycin og kolistin.

Helsedirektoratet har på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet høsten 2021 utarbeidet et utkast til ytterligere forskriftsfesting av primærhelsetjenestens beredskapslager med bakgrunn i grossistforskriftens §5 og erfaring fra B180 prosjektet.

Norge som et lite marked, er avhengig av verdensmarkedet for legemidler. Norsk helsetjeneste og norske pasienter trenger tilgang på tusenvis av legemiddelformuleringer basert på om lag 1600 virkestoffer⁶. Legemiddelforsyningen i Norge har de siste syv årene

¹ Sivilbeskyttelsesloven (2010). Lov om kommunal beredskapsplikt, sivile beskyttelsestiltak og Sivilforsvaret (LOV-2010-06-25-45).

² Nasjonal legemiddelberedskap – Helsedirektoratet (2019)

³ Forskrift om legemiddelgrossister (1993). Forskrift om grossistvirksomhet med legemidler (FOR-1993-12-21-1219).

⁴ Grossistanbud G2021 - Forsyning av legemidler, apotekvarer, grossist- og logistiktjenester | Merzell (2019)

⁵ Helseforetaksfinansierte legemidler brukt utenfor sykehus (h-reseptlegemidler) - Helsedirektoratet (Sist faglig oppdatert: 15.12.2021)

⁶ Tall og fakta 2021: Kapittel 4 Legemiddelmarkedet i Norge | LMI (2021)

vært preget av økende antall brudd i forsyningen. Mangler har ulik varighet og alvorlighetsgrad. De fleste mangler har liten eller ingen påvirkning på pasienter fordi likeverdige alternativer er tilgjengelige. For eksempel i 2021 var det 123 legemidler (eller 11% av de registrerte manglene) hvor annen behandling var nødvendig, eller legemiddelet var midlertidig utgått/avregistrert⁷.

En erfaring fra covid-19 pandemien er at det var svært kort tid fra mottak av de første varslene om mulig pandemi til utbredt smitte i landet. Kunnskapen om sykdomsforløp og behandling av pasientene var meget begrenset, og det var utfordrende å anslå både hvilke legemidler Norge hadde behov for og i hvilke mengder.

Under covid-19 pandemien valgte flere nasjoner å innføre eksportforbud for legemidler. Mer enn 80 land innførte eksportforbud for utvalgte legemidler og medisinsk utstyr i begynnelsen av pandemien⁸. Per 11. februar 2022, var det fortsatt ifølge International Trade Center 98 land med midlertidige eksportrestriksjoner på legemidler, medisinsk utstyr og mat⁹. Dette illustrerer den proteksjonistiske reaksjonen flere land har under globale kriser. Krigen mellom Russland og Ukraina er et aktuelt eksempel på en krise som kan medføre utfordringer for forsyningssikkerhet. Ved slike hendelser kan Norge trenge mekanismer for å ha sikker forsyning av kritiske legemidler, som antibiotika.

Covid-19 pandemien har utfordret de globale og lite transparente forsyningskjedene til legemidler, men har ikke resultert i større legemiddelmangler.

Forutsigbar tilgang til legemidler, inkludert antibiotika er vesentlig i effektiv håndtering av en helsekrise. *Perspektivmeldingen*, Meld. St. 14 (2020-2021)¹⁰ omtaler beredskap og usikre forsyningskjeder som utfordringer for Norge de neste årene. *Perspektivmeldingen* trekker frem at beredskap koster.

I tråd med *Helsenæringsmeldingen*, Meld. St. 18 (2018-2019)¹¹ bør næringslivet involveres i planlegging og utforming av planer og veivalg for å sikre best mulig utnyttelse av næringslivets kompetanse og ressurser. Markedet skal i størst mulig grad benyttes til utvikling av nye tjenester og løsninger¹². Som oppfølging av legemiddelberedskapsrapporten *Nasjonal legemiddelberedskap- vurderinger og anbefalinger* leverte Helsedirektoratet i februar 2020 på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet, en delrapport om legemiddelproduksjon i Norge (IS-2873). Statens legemiddelverk, på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet, gjennomførte i 2020 et prosjekt der relevante aktører var involvert, for å vurdere relevante tiltak foreslått i

⁷ Legemiddelmangel og avregistreringer tidligere år | Statens legemiddelverk (Oppdatert: 14.01.2022)

⁸ Export restrictions do not help fight COVID-19 | UNCTAD

⁹ COVID-19 Temporary Export Measures | International Trade Center (Oppdatert 11.02.2022)

¹⁰ Meld. St. 14 (2020-2021) Perspektivmeldingen 2021, Finansdepartementet

¹¹ Meld. St. 18 (2018-2019) Helsenæringsmeldingen – Sammen om verdiskaping og bedre tjenester, Nærings- og fiskeridepartementet

¹² Tildelingsbrev til Statens legemiddelverk (2020), Helse- og omsorgsdepartementet

Helsedirektoratets rapport fra februar, herunder utredning av antibiotikaproduksjon i Norge. Som et ledd i dette arbeidet gjennomførte aktørene ledet av The Life Science Cluster en kartlegging av norsk kompetanse og kapasitet innen legemiddelproduksjon. Kartleggingen finnes i Vedlegg E til denne rapporten.

Basert på forslag i rapportene fra Helsedirektoratet og Statens legemiddelverk nevnt ovenfor, har Helsedirektoratet foreslått å etablere et operativt forum for legemiddelberedskap med mandat og fullmakt til å iverksette produksjon ved forsyningssvikt eller etterspørselssjokk. Det operative forumets leder oppnevnes av Helse- og omsorgsdepartementet. Øvrige medlemmer bør bestå av representanter fra primær- og spesialisthelsetjenesten, sykehusapotekforetakene, Sykehusinnkjøp, Mangelsenteret, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet. Representant for Serviceproduksjon (SPAS) og Legemiddelindustrien møter når dette er aktuelt.

I *Hurdalsplattformen* fra 13. oktober 2021¹³ fastslår Regjeringen at Norge er for sårbare når det gjelder tilgang på medisiner. Regjeringen vil forebygge legemiddelmangel ved å ta et større ansvar nasjonalt og globalt for å sikre tilgang til viktige medisiner og vaksiner. Regjeringen vil utrede etableringen av et nasjonalt farmasiselskap som kan stimulere til norsk legemiddel- og vaksineproduksjon, enten i egenregi eller i samarbeid med øvrig industri.

Bedre tilgang på legemidler for å redusere mangelsituasjoner og sårbarhet er et av de prioriterte områdene til EU Kommisjonen, som høsten 2020 lanserte en legemiddelstrategi¹⁴. Strategien omhandler utfordringer i legemiddelmarkedet som alle medlemslandene i EU/EØS er berørt av, spesielt under covid-19 pandemien.

¹³ Regjeringsplattform: Hurdalsplattformen (2021-2025), Statsministerens kontor

¹⁴ Norge i Europa: Regjeringens arbeidsprogram for samarbeidet med EU (2021), Utenriksdepartementet

1.2 Mandatet

I tillegg til tildelingsbrev nummer 48 for 2020, datert 28. august 2020 fikk Helsedirektoratet følgende oppdrag med å gjennomføre en mulighetsstudie for industriell antibiotikaproduksjon i Norge:

Helse- og omsorgsdepartementet viser til oppdrag av 6. mars 2020 hvor Helsedirektoratet ble bedt om å vurdere muligheter for utvidelse av produksjonskapasitet for legemidler i Norge. Det vises videre til oppdrag av 20. mars 2020 der Legemiddelverket bes om å iverksette relevante tiltak foreslått i Helsedirektoratets rapport «Nasjonal legemiddelberedskap – delrapport: Legemiddelproduksjon (IS-2873)», herunder kartlegging av mulighetsrommet for produksjon av smalspektret antibiotika i Norge.

Departementet fikk oversendt kartleggingen av mulighetsrommet for industriell antibiotika produksjon fra Legemiddelverket 29. mai 2020. Kartleggingen trekker frem nødvendigheten av en detaljert mulighetsstudie som avklarer både markedsforhold og investeringsbehov for etablering av antibiotikaproduksjon. Videre vises det i kartleggingen til behov for offentlig-privat samarbeid.

Helse- og omsorgsdepartementet gir Helsedirektoratet i oppdrag å lede gjennomføringen av en mulighetsstudie for industriell antibiotikaproduksjon. Arbeidet skal gjøres i samarbeid med Statens legemiddelverk, de regionale helseforetakene, industrien og andre relevante offentlige og private aktører. Studien skal kartlegge nasjonale og internasjonale markedsforhold. Videre skal studien vurdere hvordan norsk produksjon av antibiotika, inkludert produksjon og innkjøp av API, kan etableres, finansieres og organiseres for å styrke legemiddelberedskapen. Det skal videre vurderes vilkår for bærekraftig produksjon. Juridiske og økonomiske forutsetninger og rammevilkår knyttet til mulige modeller for etablering og finansiering skal gjennomgås, inkludert en konkret vurdering av hvorvidt og på hvilken måte støtteordninger og eksisterende næringspolitiske virkemiddelapparat og innkjøpsmekanismer i helsetjenesten kan benyttes.

Mulighetsstudien skal bidra til å avklare både investeringsbehov og mulig fordeling av investeringskostnader mellom aktørene, inkludert mulighet for offentlig-privat samarbeid. Studien skal kartlegge mulighetene for samarbeid med andre nordiske og europeiske land og med relevante internasjonale organisasjoner. Mulige stordriftsfordeler ved nordisk og europeisk samarbeid skal vurderes.

Inntil 15 mill. kroner til gjennomføring av studien dekkes. Frist for å svare ut oppdraget settes til minst seks måneder fra oppdragets oppstart og innen utgangen av 2021.¹⁵ Leveranser skal inneholde klare anbefalinger og tiltak. Eventuelle uenigheter mellom aktørene når det gjelder anbefalingene skal synliggjøres. Forslag til statlige tiltak skal være utredet i henhold til utredningsinstruksen.

¹⁵ Prosjektet fikk utvidet frist for levering til 31. mars 2022.

1.3 Organisering av arbeidet

Arbeidet med gjennomføring av mulighetsstudien har vært organisert med prosjekteier og prosjektledelse fra Helsedirektoratet, som har hatt det overordnede ansvaret for å administrere og gjennomføre prosjektet. For oversikt over medlemmer i styrings-, prosjekt- og referansegruppe henvises til Vedlegg B.

Prosjektet har basert på anbudsutlysninger fått gjennomført en ekstern markedsanalyse (Vedlegg K) og en kostnadsanalyse (Vedlegg L). En ekstern juridisk analyse har bidratt med å belyse juridiske rammer (Vedlegg C).

Prosjektets sluttrapport er behandlet av Helsedirektoratets ledelse.

1.3.1 Styringsgruppen

Styringsgruppen har vært ledet av prosjekteier ansatt i Helsedirektoratet. Gruppen har ellers bestått av ledere fra Helsedirektoratet, Statens Legemiddelverk, Folkehelseinstituttet, De regionale Helseforetakene, Kommunehelsetjenesten, SIVA og Innovasjon Norge. Møter i styringsgruppen har vært avholdt ved behov – for avklaringer og orienteringer. De har også gjennomgått og kommentert på utkast til rapport og godkjent endelig rapport.

1.3.2 Prosjektgruppen

Prosjektets gjennomføring har i stor grad vært muliggjort gjennom en aktiv og hardt arbeidende prosjektgruppe. Gruppen har hatt jevnlig møter gjennom prosjektperioden. Medlemmer i gruppen har skrevet deler av studien, gitt innspill på forslag til tiltak og rapportutkast og der det har vært naturlig, forankret arbeidet inn mot sine fagmiljøer. Statens legemiddelverk har ikke deltatt i prosjektgruppen, men har ved flere anledninger vært konsultert og har kommet med viktige bidrag til mulighetsstudien.

1.3.3 Referansegruppen

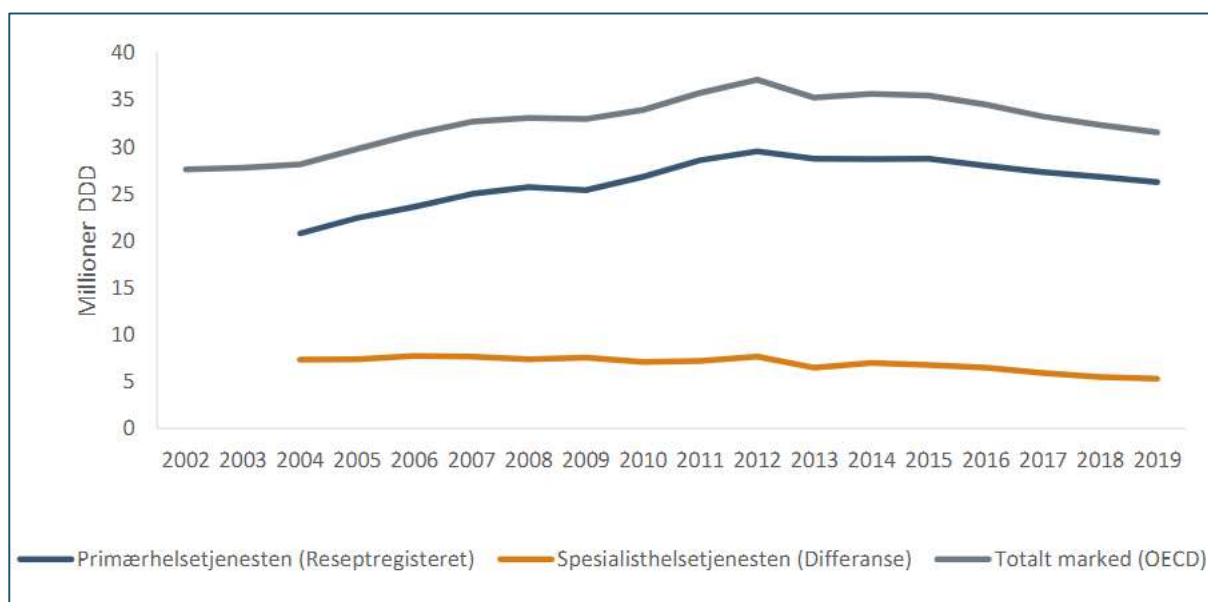
Referansegruppen har bestått av ressurspersoner fra forvaltningen, primær- og spesialisthelsetjenesten, Forsvaret, fra bransje/profesjonsforeninger, fra industrien og fra akademia. Ressurspersonene i referansegruppen har blitt intervjuet, konsultert ved behov og gitt innspill til deler av mulighetsstudien.

2. Antibiotikamarkedet og forsyningskjeden

Som et underlag for mulighetsstudien, har Menon Economics gjennomført en markedsanalyse av det norske og internasjonale antibiotikamarkedet (Vedlegg K). I analysen presenteres oversikt over forbruk og markedsverdi for antibiotika i ulike land. Særtrekk ved antibiotikamarkedet er beskrevet, markedsdrivere er kartlagt og analysert. Markedsanalysen beskriver også verdikjeden i antibiotikamarkedet, med spesiell vekt på forsyningskjeden. Noen av funnene og figurene fra markedsanalysen presenteres i dette kapittelet, med fokus på det norske og nordiske markedet.

2.1 Antibiotikamarkedet i Norge og Norden

Den totale bruken av antibiotika i Norge steg fra 28 millioner definerte døgndoser (DDD) i 2004 til 37 millioner i 2012, før den falt til 31,5 millioner DDD i 2019, ifølge statistikk fra OECD. Som vist i figur 2.1, økte forbruket av antibiotika i primærhelsetjenesten på begynnelsen av 2000-tallet og hadde et maksimum i 2012. Forbruket i spesialisthelsetjenesten var relativt stabilt i disse årene.



Figur 2.1: Forbruk av antibiotika (J01) i millioner DDD i Norge, fordelt på primærhelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten, år 2002-2019. Kilde: Menon Economics basert på Reseptregisteret og OECD

Forbruket av antibiotika har vært fallende de siste 10 årene i begge sektorer av helsetjenesten. Dette er en ønsket utvikling og kommer som et resultat av systematisk arbeid. Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens ble lansert av Regjeringen i 2015 og fulgt opp av en nasjonal handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten i januar 2016¹⁶. Målet for den nasjonale handlingsplanen var å redusere bruk av antibiotika med 30 prosent innen 2020, sammenlignet med 2012. Det norske antibiotikaforbruket er blitt redusert med 32 prosent fra 2012 til 2020¹⁷. En relativt stor andel av reduksjonen skjedde i 2020, den

¹⁶ Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten (2016), Helse- og omsorgsdepartementet

¹⁷ Blix, H. S. & Høye, S. (2021). Bruk av antibiotika under covid-19-pandemien. Tidsskriftet Den Norske Legeforening. Utgave 4, 9. mars 2021

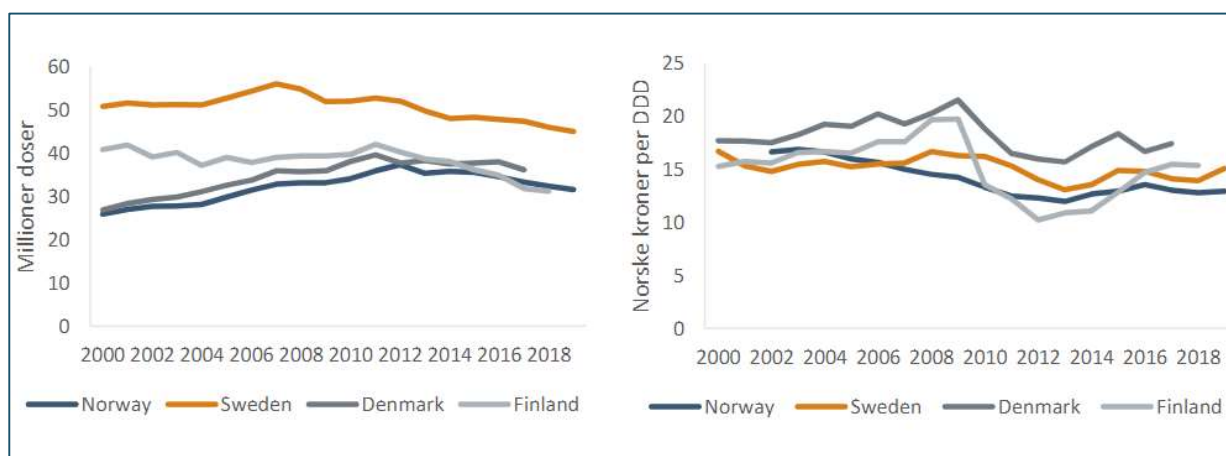
samme trenden ble sett også i 2021. Noe av utviklingen skyldes covid-19 pandemien, som har ført til nedgang i infeksjoner og antibiotikaforbruk både i spesialist- og primærhelsetjenesten. 85 % av antibiotikaforbruket i Norge skjer i primærhelsetjenesten.

Verdensmarkedet for antibiotika er i vekst, men situasjonen varierer svært mye mellom kontinentene. Det internasjonale markedsanalyseelskapet Visiongain, som har bidratt med tall til Menons markedsanalyse, anslo verdensmarkedet i 2020 til 375 milliarder norske kroner målt i utsalgspris. Det norske og nordiske antibiotikaforbruket er lavt sett i internasjonal sammenheng. Det nordiske markedet hadde i 2019 en totalverdi på 2,1 milliarder norske kroner i utsalgspris inkludert merverdiavgift og er svakt fallende over de siste 20 år. Verdien av det norske markedet var 409 millioner kroner.



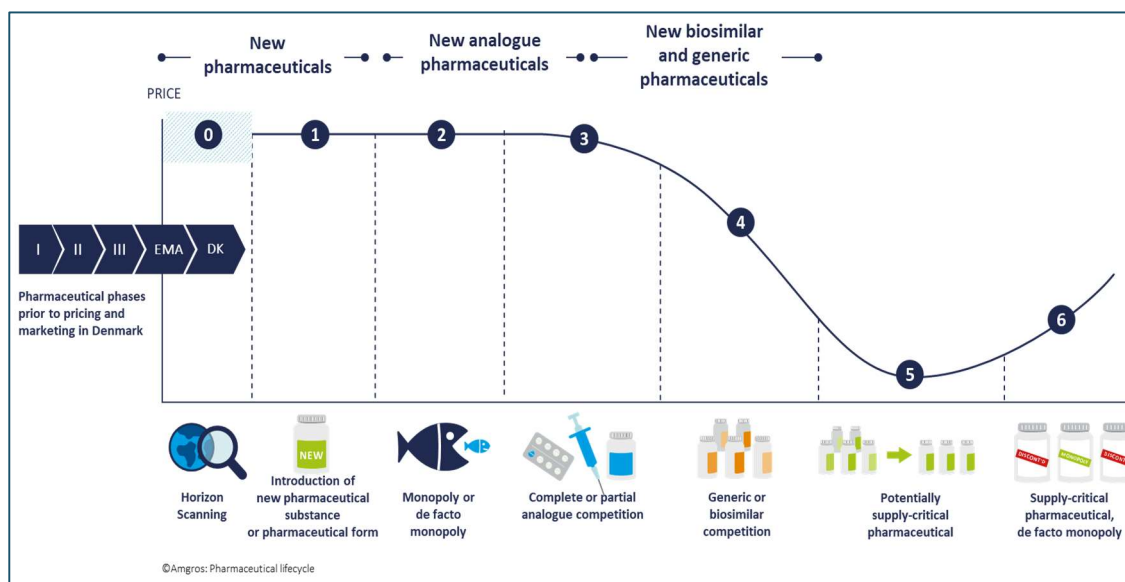
Figur 2.2: Totalmarkedet for antibiotika i de nordiske landene år 2000-2019, basert på apotekets utsalgspris (AUP) Kilde: Menon Economics/OECD

Som vist i figur 2.2, har de øvrige nordiske landene som Norge hatt en reduksjon i forbruk av antibiotika over de siste 10 årene. I tillegg har det vært et fall i pris per brukt DDD gjennom perioden.



Figur 2.3: Forbruk av antibiotika i de nordiske landene i DDD (til venstre) og utvikling i pris per DDD (til høyre) for årene 2000-2019. Kilde: Menon Economics/OECD og Verdensbanken

Figur 2.4 er hentet fra Amgros¹⁸, som er innkjøpsorganisasjon for de danske sykehusene. Figuren illustrerer ulike faser i livssyklus for legemidler, og gir noen beskrivelser av særtrekk ved markedet i de ulike fasene. De aller fleste antibiotika på det norske og nordiske markedet ble markedsført for mange år siden. Det innebærer at patenter er utløpt og generisk konkurranse fra tilsvarende legemidler produsert av andre leverandører har inntrådt. Konkurransen kan, sammen med ulike reguleringsmekanismer fra myndighetene, forklare prisutviklingen vist i figur 2.3 ovenfor. Antibiotikamarkedet befinner seg i fase 5 og 6, noe som innebærer lave priser og at produsenter forlater markedet på grunn av manglende lønnsomhet (fase 5) eller det er noen få produsenter som *de facto* har monopol (fase 6).



Figur 2.4: Figuren viser hvordan prisen og markedet utvikler seg på legemidler over tid. Det er få aktører i tidlig fase pga. monopol ved patentbeskyttelse og samme situasjon skjer ofte etter at prisen har sunket så lavt at de fleste trekker seg ut av markedet lengst ute til høyre i figuren. Figuren er tatt fra Amgros strategiplan.

¹⁸ Lægemidlets livssyklus | Amgros

2.2 Inndeling av antibiotika

Det finnes ulike inndelinger av antibiotika i grupper og undergrupper basert på kjemisk struktur, virkningsmekanisme, spekter av bakterier de virker mot, evne til å fremkalle resistens og fremstillingsmåte. To inndelinger som benyttes i rapporten omtales nedenfor.

2.2.1 Bred- og smalspektrede antibiotika

Bredspektrede antibiotika stopper veksten av mange forskjellige bakterier ved å hemme sentrale funksjoner som er felles for store grupper bakterier. De brukes ofte til behandling av alvorlige infeksjoner og når det ikke er kjent hvilke bakterier som forårsaker infeksjon. Smalspektrede antibiotika hemmer spesifikt noen få typer bakterier, for eksempel ved å hemme prosesser som er spesifikke for kun noen få bakterieslekter.

2.2.2 Mer og mindre resistensdrivende antibiotika

Antibiotikaresistens innebærer at en bakterie utvikler mekanismer som gjør at den ikke lenger hemmes av det aktuelle legemidlet. Utvikling av resistens er naturlig evolusjon, men konsekvensen er uheldig, idet antibiotika kan bli ineffektive mot alvorlige infeksjoner. Utvikling av resistens mot to eller flere ulike antibiotika kalles multiresistens. Det er nær sammenheng mellom hvorvidt et antibiotikum er smal- eller bredspektret og hvor resistensdrivende det er. Bruk av et mer bredspektret antibiotikum vil som regel innebære større fare for utvikling av resistens. Derfor er det ønskelig å bruke smalspektrede antibiotika til behandling av infeksjoner der dette er mulig. En forutsetning for å benytte et foretrukket antibiotikum er selvfølgelig at det har effekt ved den aktuelle infeksjonen.

Økt forekomst av antibiotikaresistens og økt bruk av bredspektrede antibiotika er en stigende trend i hele verden. Norge og våre naboland i Norden, samt Nederland har en mer restriktiv bruk av bredspektrede antibiotika enn andre land i Europa og verden forøvrig.

Årsakene til utbredt bruk av bredspektrede antibiotika i andre land er blant annet manglende diagnosekapasitet, nasjonale behandlingstradisjoner og manglende tilgang på smalspektrede antibiotika.

Se Vedlegg G for en mer detaljert beskrivelse og utbredelse av antibiotikaresistens i ulike deler av verden.

2.3 Utvalg av antibiotika til mulighetsstudien

Helsedirektoratets nasjonale faglige retningslinjer for bruk av antibiotika i primær- og spesialisthelsetjenesten har angitt anbefalinger for valg av antibiotika ved en rekke tilstander¹⁹. Utvalg av legemidler til mulighetsstudien, angitt i tabell 2.1 er gjort ved å sammenholde anbefalingene gitt i retningslinjene for en rekke tilstander med WHO sin liste over kritisk viktige antibiotika²⁰. I tabellen er virkestoffene gruppert i antibiotikagrupper. I tabellen angis forbruk av hvert enkelte virkestoff i Norge i 2019, antall mangler registrert av Statens legemiddelverk, antall virkestoffprodusenter i Europa og angivelse av virkespekter.

Tabell 2.1: Oversikt over de 25 virkestoffene som inngår i mulighetsstudien. Definerte døgndoser (DDD) er henter fra 2019 og er et mål på legemiddelbruken blant norske pasienter. Penicilliner i grønt og andre antibiotika i blått.

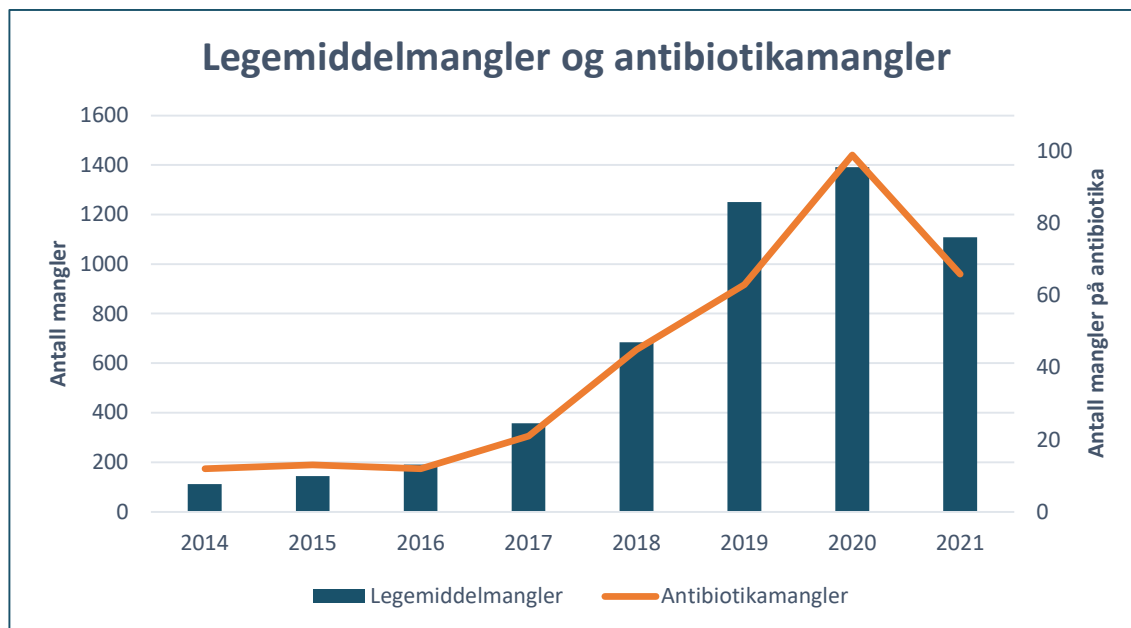
Antibiotikagruppe	Virkestoff	Bruk og forsyning				Spekter
		DDD/1000 innbyggere/dag	Andel bruk i primærhelsetjenesten	Mangler 2018-2020	Virkestoffprodusenter i Europa	
Penicillin	Pivmecillinam	1,62	85 %	5	1	Smalt spekter
	Benzylpenicillin	0,43	2 %	3	1	
	Fenoksymetylpenicillin	3,37	91 %	18	2	
	Dikloksacillin	0,79	89 %	7	2	
	Kloksacillin	0,33	3 %	4	4	
	Ampicillin	0,04	3 %	0	7	Bredt spekter
	Amoksisillin	0,62	76 %	10	5	
	Amoksisillin + klavulansyre	0,05	75 %	1	5 + 4	
	Piperacillin + tazobaktam	0,1	1 %	13	2 + 0	
Sulfonamid og trimetoprim	Trimetoprim	0,37	84 %	0	0	Smalt spekter
	Sulfametoksazol + Trimetoprim	0,63	75 %	1	0	
Aminoglycosid	Gentamicin	0,17	1 %	1	1	
Nitrofuran	Nitrofurantoin	0,24	92 %	11	1	Bredt spekter
Tetrasyklin	Doksisyklin	1,74	89 %	3	0	
Cefalosporiner	Cefazolin	0,17	0 %	2	1	
	Cefotaksim	0,22	1 %	7	3	
Carbapenem	Meropenem	0,04	4 %	2	1	
Makrolider	Azitromycin	0,25	90 %	0	3	
	Erytromycin	0,47	93 %	13	1	
	Klaritromycin	0,11	89 %	3	2	
Linkosamider	Klindamycin	0,28	76 %	22	2	
Kinolon	Ciprofloxacin	0,36	79 %	4	2	
Glykopeptider	Vancomycin	0,03	2 %	1	3	
Polymyxiner	Kolistin	0,03	94 %	0	1	
Imidazolderivater	Metronidazol	0,28	1 %	3	1	

¹⁹ Antibiotika | Helsedirektoratet

²⁰ WHO list of Critically Important Antimicrobials for Human Medicine | WHO (2019)

2.4 Økende antall brudd i forsyningen

Det norske og internasjonale legemiddelmarkedet har de siste syv årene sett økende antall brudd i forsyningen. Brudd i legemiddelforsyningen i Norge overvåkes av Statens legemiddelverk og benevnes gjerne legemiddelmangel²¹. Figur 2.5 under viser antall meldte brudd i forsyningen av legemidler siden 2014. Legemiddelmangler har ulik varighet og alvorlighetsgrad. De fleste mangler har liten eller ingen påvirkning på pasienter fordi likeverdige alternativer er tilgjengelige. Figuren 2.5 nedenfor gir et bilde av en utvikling.



Figur 2.5: Grafen viser antall legemiddelmangler meldt inn til Legemiddelverket siden 2014 sammenlignet med antallet antibiotikamangler. I dette tilfellet defineres én mangel som et kontinuerlig brudd i forsyningen på ett legemiddel, dvs., et spesifikt merke, leverandør og pakkestørrelse. Legemidler det har vært mangel på i flere perioder i løpet av et år telles flere ganger.

Med økende antall legemiddelmangler følger en tilsvarende økning i mangler av antibiotika. Siden 2017 har ca. 6% av alle legemiddelmangler i Norge vært antibiotika. Denne andelen har holdt seg stabil.

Rapporten "Shortage of medicines in OECD countries" viste at antibiotika var en av de tre legemiddelgruppene det var rapportert flest legemiddelmangler på i perioden 2017 til 2019 i OECD-landene²². I snitt var ca. 10% av alle legemiddelmangler rapportert i OECD land mangler på legemidler mot infeksjoner, som blant annet inkluderer antibiotika.

Antibiotikamangler skyldes i stor grad forhold utenfor Norge, da Norge ikke har egenproduksjon og er avhengig av import fra utlandet, men må også ses i sammenheng med legemidlenes faser beskrevet i figur 2.4. Mer om mangel på legemidler, herunder antibiotika er beskrevet i vedlegg H.

²¹ Statens legemiddelverk - Legemiddelmangel

²² Shortage of medicines in OECD countries | The Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) (2020)



Figur 2.6: Antall nye markedsføringstillatelser og antall avregistrerte markedsføringstillatelser for antibiotika i Norge i perioden 2001 - 2021.

Hver styrke og formulering av et virkestoff krever egen markedsføringstillatelse (MT). Nye markedsføringstillatelser og avregistreringer for antibiotika relaterer seg hovedsakelig til godkjenning/avregistrering av styrker eller formuleringer av eksisterende virkestoffer. I tillegg til økende antall mangler er det hvert år flere legemidler som trekkes fra markedet. Dette illustreres med den røde kurven i figur 2.6 over²³. Årsakene til avregistrering som oppgis fra innehavere av markedsføringstillatelser er bl.a. porteføljeoptimalisering, lav inntjening og lavt salg. Samtidig blir det hvert år gitt flere nye markedsføringstillatelser på antibiotika i Norge som illustrert med den blå kurven i figur 2.6. I 2021 var de aller fleste nye markedsføringstillatelsene et direkte resultat av Sykehusinnkjøps felles innkjøpsordning med Danmark og Island.

Shortages of antimicrobials are an increasingly common occurrence worldwide. Such shortages are a threat to the emergence and spread of antimicrobial resistance, and more importantly a threat to access to effective therapies.

While the drivers for shortages vary, the consequences impact all countries. Globally, there is no consensus in policy or strategy for forecasting or managing such shortages.

Mapping the most common drivers for antimicrobial drug shortages, we propose potential strategies for rethinking the regulation, supply and pricing of antimicrobials to secure their sustainable access across diverse healthcare systems and help minimise the unintended consequences of weak and ineffective supply chains.

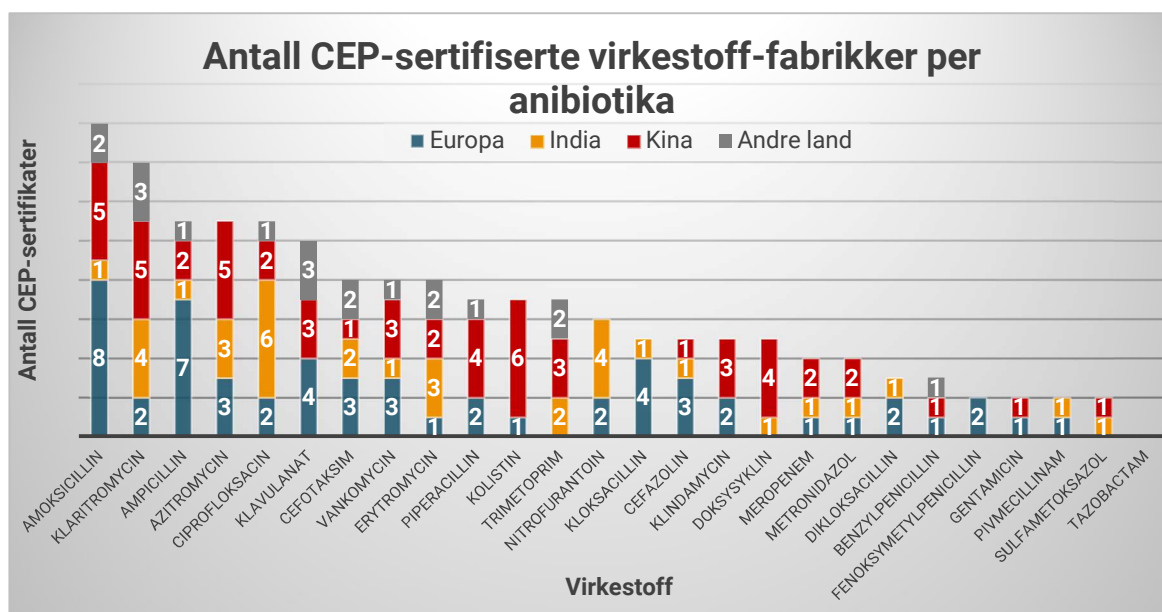
Identifying a global solution with regional focus to the prevailing antimicrobial supply issues will contribute to global antimicrobial security and support more equitable access to antimicrobial therapies for populations in different countries

Shortage of essential antimicrobials: a major challenge to global health security. BMJ, 20 October 2021

²³ Hentet fra Statens Legemiddelverk sin database 31.01.2022

2.5 Antall virkestoffprodusenter for utvalgte antibiotika

Figur 2.7 nedenfor viser antall produsenter med CEP-sertifikat (certificate of suitability) for produksjon av utvalgte antibiotika virkestoff. Et CEP-sertifikat viser at kvaliteten er i henhold til den europeiske farmakopé.²⁴ Det er ikke et krav om å ha et CEP-sertifikat for å levere virkestoff til det europeiske markedet, men det er det foretrukne alternativet for å demonstrere at et virkestoff overholder de europeiske spesifikasjonene.²⁵ Produsenter med CEP-sertifikat produserer i enkelte tilfelle ikke nødvendigvis de angitte virkestoffene, og noen produsenter har andre sertifiseringer enn CEP for sin produksjonsprosess. Figuren illustrerer at mye av produksjonen av antibiotika skjer utenfor Europa og at det for noen virkestoffer er kun to produsenter på verdensbasis.



Figur 2.7: Antall fabrikker med CEP (Certificate of Suitability of the European Pharmacopeia) for utvalgte antibiotika og beta-laktamasehemmere. Data er hentet fra EDQM sin database). Det kan også være produsenter av virkestoff som ikke fremkommer av CEP-databasen. *Det er produsenter av tazobactam som ikke fremkommer av denne figuren.

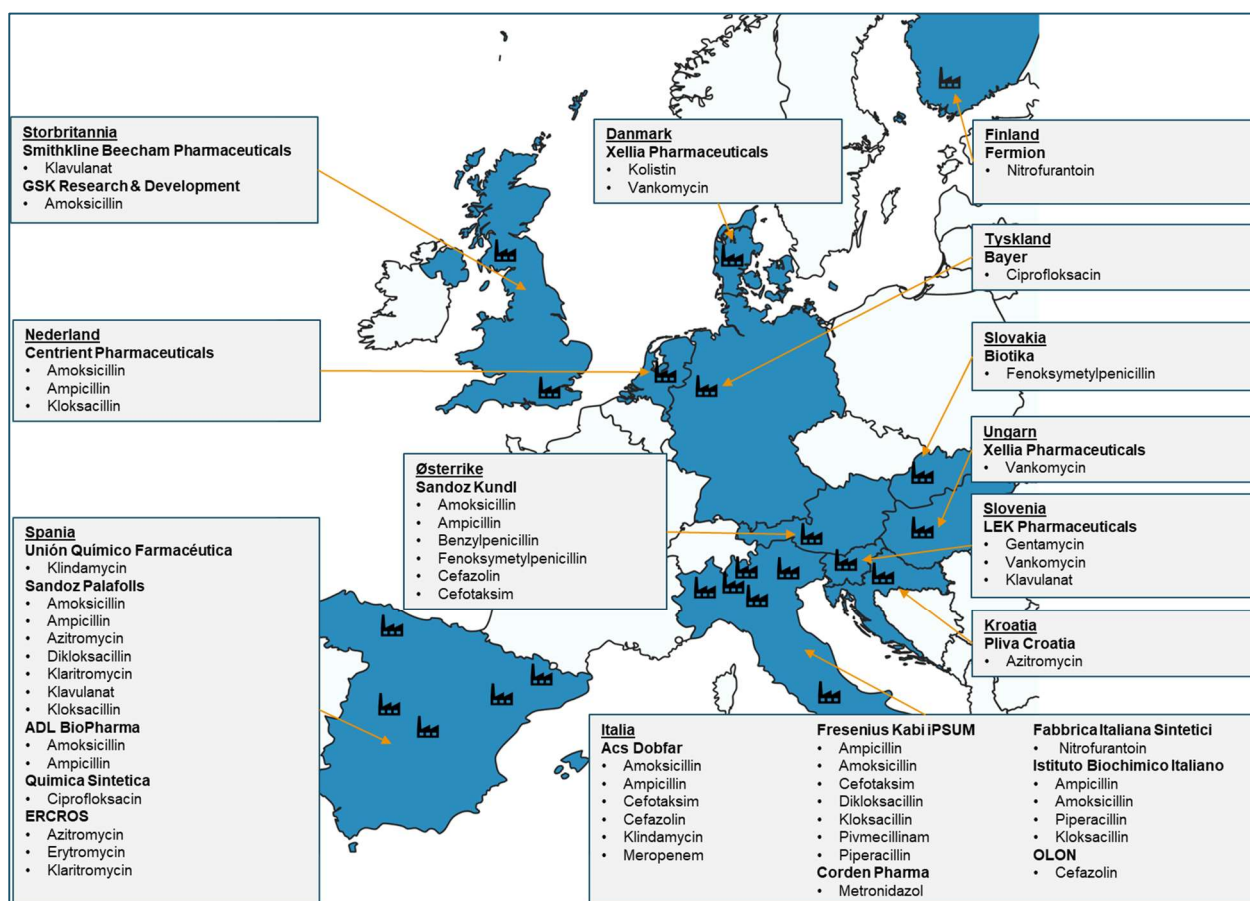
De blå delene av stolpene i figur 2.7 viser antall europeiske produsenter av virkestoff, basert på CEP-sertifikater. De tre hyppigst forskrevne antibiotika i Norge i 2020 var fenoksymetylpenicillin, pivmecillinam og doksisyklin. Basert på informasjon fra EDQM-databasen²⁶, var det ingen produsenter med CEP-sertifikat for produksjon av virkestoffet doksisyklin i Europa.

Figur 2.8 gir et mer detaljert bilde av situasjonen i Europa. For benzylopenicillin er det kun en produsent i Europa med CEP-sertifikat, mens det for amoksisillin er åtte europeiske virkestoffprodusenter med CEP-sertifikat.

²⁴ What information is included in a CEP? | ECA Academy

²⁵ FAQs Certification of substances for pharmaceutical use | EDQM

²⁶ Certification Database Online | EDQM (01.01.2022)

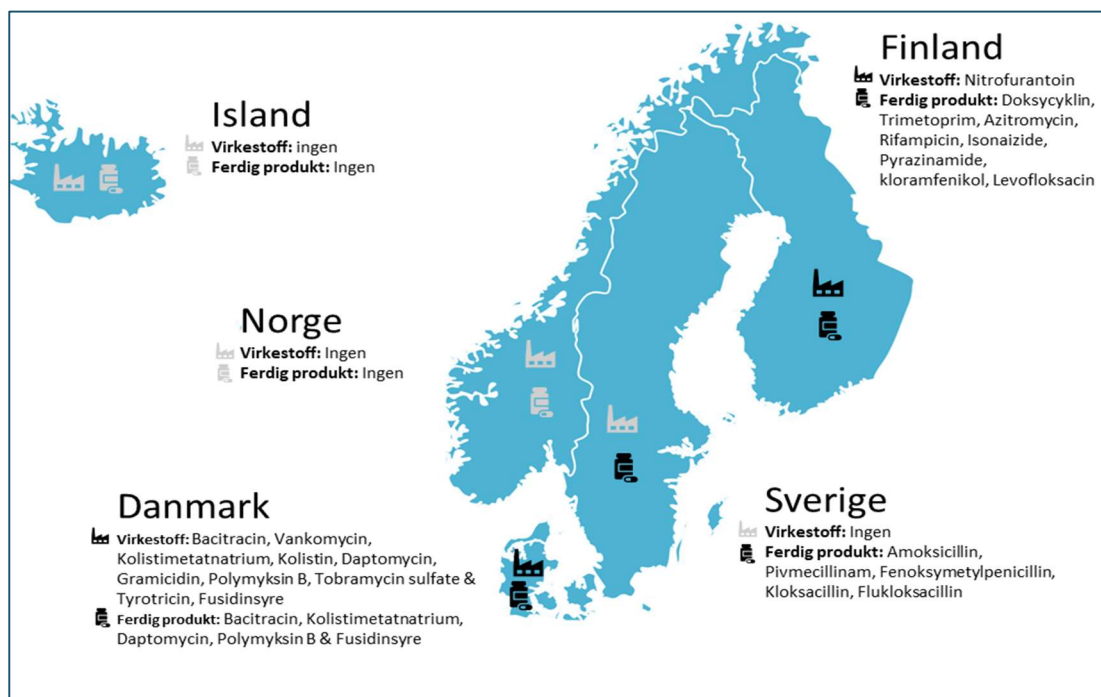


Figur 2.8: Kart over CEP sertifiserte virkestoffprodusenter for utvalgte antibiotika.

Som illustrert i kartet over er Italia og Spania de landene i Europa som har den mest omfattende produksjon av antibiotika. Østerrike har en betydelig produksjon av penicilliner. Sandoz' produksjon i Kundl i Østerrike er nærmere omtalt i kapittel 6.

For Norden er det fremskaffet informasjon om produsenter fra arbeidsgruppen *WGEMA Workstream on industrial and non-industrial production of critical medicines and collaboration in the Nordic countries* under Nordisk Ministerråd. Vedlegg I inneholder rapporten fra denne arbeidsgruppen. Figur 2.9 under viser hvilke antibiotika i form av virkestoff og ferdig produkt som er produsert i Norden.

Danmark og Finland er de eneste landene i Norden som produserer antibiotika i form av virkestoff, mens Finland, Sverige og Danmark produserer antibiotika i form av ferdigvare. Av ferdigvare antibiotika produserer Finland flere antibiotika som brukes i behandling av tuberkulose. Sverige produserer flere viktige penicilliner som ferdig produkt som f.eks. fenoksymetylpenicillin. Danmark produserer bredspektrede antibiotika både i form av virkestoff og ferdig produkt. Norge, og Island har ingen antibiotikaproduksjon, hverken av virkestoff eller ferdig produkt.



Figur 2.9: Kartet viser produksjon av antibiotika i Norden fordelt etter virkestoff og ferdig produkt. Det er inkludert antibiotika som ikke er på listen over de 25 utvalgte antibiotika i tabell 2.1.

Uppsala Universitet har nylig kartlagt ferdigprodukt- og virkestoffprodusenter til alle antibiotika markedsført i Sverige²⁷. Universitetet har fått tilgang til konfidensielle data fra det svenske legemiddelverket. Prosjektgruppen har henvendt seg til Legemiddelverket med forespørsel om å få tilgang til tilsvarende data for Norge. Denne informasjonen har kun legemiddelmyndigheter tilgang til og den er unntatt offentlighet. Siden det finnes så få markedsførte produkter med samme virkestoff i Norge sammenlignet med Sverige har det ikke vært mulig for Legemiddelverket å gi informasjon uten at det lett blir synlig hvilket produkt som er knyttet til hvilken produsent. Prosjektgruppen har derfor ikke fått denne taushetsbelagte informasjonen for Norge. Samtidig vet vi at de samme MT-innehavere ofte leverer både til Norge og Sverige. Kartleggingen gjort av Uppsala universitet som gjengis nedenfor antas derfor å være relevant informasjon når det gjelder beliggenhet av produsenter for det norske markedet.

Av de 25 definerte antibiotika virkestoffene (se tabell 2.1) var det 204 spesifikke legemidler registrert og aktivt solgt i Sverige i perioden fra 2013-2019. For eksempel, «fenoksymetylpenicillin 50mg/ml granulater til mikstur i 125ml flaske, markedsført av Viatri» defineres som ett legemiddel (av de 204). Flere av disse markedsførte legemidlene har registrert mer enn én virkestoffprodusent, hvilket betyr at de har minst to alternative produsenter hvor de kan kjøpe virkestoff ifra.

For 27 % av de 204 legemidlene er utelukkende europeiske virkestoffprodusenter registrert. For 31 % av legemidlene er virkestoffprodusenter registrert både i Europa og utenfor Europa – det er umulig å vite hvordan produksjonen er fordelt mellom de ulike oppgitte

²⁷ Baraldi & Callegari. PLATINEA forskning under arbeid, finansiert av Vinnova (grant no. 2018-0334), <https://www.platinease.se/>

produsentene. Dermed har 58 % av de 204 legemidlene godkjent virkestoffproduksjon i Europa. For 40 % av legemidlene er virkestoffprodusenter registrert utelukkende i Kina, India og «andre» land. 2% av legemidlene har virkestoffprodusenter enten utelukkende i USA eller USA og «andre» land.

16 av 25 utvalgte virkestoffer har minst ett markedsført legemiddel med virkestoff utelukkende produsert i Europa. For virkestoffene cefazolin, klaritromycin, klindamycin, doksycyklin, gentamicin, piperacillin/tazobactam, sulfametoksazol/trimetoprim, trimetoprim og vankomycin er utelukkende ikke-europeiske virkestoffprodusenter registrert. Klindamycin har minst ett markedsført antibiotikum utelukkende produsert av amerikansk virkestoff.

Sykehusinnkjøp kan i innkjøpsprosesser forespørre leverandøren om informasjon om hvor virkestoff og ferdigvare produseres. En spørreundersøkelse fra 2021 indikerer at 11 av 16 antibiotika virkestoff i Sykehusinnkjøps anbud produseres i Europa.

Det er vanskelig å si hvordan virkestoff produksjon har endret seg over tid. Ifølge EDQM-databasen har, for eksempel, to selskap (ett fra Nederland og ett fra Kina) trukket tilbake sine CEP-sertifikater for fenoksymetylpenicillin, ett selskap (fra Kina) for benzylpenicillin, og to selskap (ett fra India og ett fra Kina) for sulfametoksazol. Det mangler gode data her, men mest sannsynlig er det lav lønnsomhet som driver produsenter ut av markedet uavhengig av geografi. Uten bedre data er det vanskelig å konkludere om trender relatert til virkestoff produksjon. Det foreligger heller ikke informasjon om hvor intermediater (mellomprodukter) og råvarer til bruk i virkestoff-produksjon kommer fra.

Det er betydelig produksjon av både virkestoff og ferdigprodukt i Europa, særlig av penicilliner. Men flere produkter, inklusiv smalspektrerte penicilliner, er avhengige av forsyningskjeder med få tilbydere. Ingen produsenter har CEP-sertifikater for produksjon i Europa av doksycyklin, sulfametoksazol og trimetoprim. Disse tre er blant de mest brukte antibiotika i verden, og doksycyklin er det tredje mest brukte antibiotika i Norge. Data fra Sverige viser at Norge mest sannsynlig er avhengig av virkestoff fra India og Kina for 8 av våre utvalgte antibiotika. Uansett hvor virkestoff produseres er det klart at flere antibiotika trenger stabile forsyningskjeder for å sikre forutsigbar tilgang.

All antibiotika er helt avhengige av råvarer/mellomprodukter for å kunne produseres. De fleste penicilliner produseres for eksempel fra mellomproduktet 6-aminopenicillansyre (6-APA). For å produsere virkestoff trengs det tilgang på 6-APA. Dette innebærer at produsenter av penicillin virkestoff (også i Europa) er helt avhengige av sikker tilgang av 6-APA for produksjon. Mangel på åpenhet preger legemiddelmarkedet. Dette gjelder ikke bare forhandlede priser fra leverandører, men også informasjon om geografisk plassering av de ulike aktørene i forsyningskjeden. Konfidensialitet og dermed mangelfull informasjon gjør det utfordrende å få et presist bilde av forsyningsikkerhet.

"Antibiotics are the weakest link in our health and economic security and their discovery and access needs government investment and partnership."

Dr Haileyesus Getahun

Director, Global Coordination and Partnership on Antimicrobial Resistance, WHO

2.6 Formuleringer til barn og andre sårbare pasientgrupper

Antibiotika-formuleringer tilpasset barn er lite tilgjengelig. Det betyr at barn ikke alltid får de legemidlene som er best egnet for dem, dvs. legemidler i styrker og formulering tilpasset barn, legemidler barn kan svelge, som smaker godt eller har minst uheldige effekter på barnets naturlige bakterieflora.²⁸ I de siste årene har Norge mistet tilgang til flere viktige antibiotika tilpasset barn.

Luftveisinfeksjoner, urinveisinfeksjoner og sårinfeksjoner utgjør majoriteten av infeksjoner hos små barn som behandles med antibiotika i Norge. For luftveisinfeksjoner er fenoksymetylpenicillin tilgjengelig i flytende form, men den smaker svært bittert og blir ofte byttet ut med mer bredspektret amoksisillin. Danmark og Sverige har tilgang til fenoksymetylpenicillin 50 mg/ml med fruktsmak.

For urinveisinfeksjoner har ikke det smalspektrede antibiotikumet pivmecillinam vært tilgjengelig i flytende form siden 2004. Istedenfor må tabletter knuses og blandes med for eksempel syltetøy eller blir erstattet med mer bredspektret amoksisillin i flytende formulering. For sårinfeksjoner finnes det mest smalspektrede antibiotikumet flukloksacillin i flytende form i Sverige, men ikke i Norge.

Helsemyndighetene i Sverige vurderte i 2021 alle antibiotikas medisinske verdi for svensk helsevesen og tilgjengelighetsrisiko. De grupperte dem i tre kategorier. Kategori A inneholder 56 antibiotikaformuleringer som Sverige overveier som viktig for beredskap og *nødvendig* å ha tilgang til. 20 av de 56 er barneformuleringer, og Sverige har én eller flere MT-innehavere for alle 20. Norge har tilgang til 11 av de 20, og Danmark 9. Likevel vurderer Sverige fortsatt tilgangen til barneformuleringer som sårbar med risiko for at de forsvinner fra markedet.²⁹

For å bedre tilgang til barneformuleringer, har Statens legemiddelverk gjennomført ulike tiltak som unntak fra krav om markedsføringstillatelse ved legemiddelmangel, direkte forespørsler til firmaer med oppfordring til markedsføring, nye prisvurderinger, tilretteleggingsforslag, ekstra fokus på avregistreringsmeldinger for legemidler til barn, gebyrfritak, og godkjenning for multinasjonale pakninger.³⁰

²⁸ [De yngste trenger barnevennlig antibiotika \(2022\) | Dagens Medisin \(sist oppdatert 18.05.2022\)](#)

²⁹ [Osäker tillgång på antibiotika för barn \(2021\) | LäkemedelsVärlden \(sist oppdatert 24.05.2021\)](#)

³⁰ [Barneformuleringer \(28.03.2019\), Presentasjon | Legemiddelindustrien, Inge Johansen](#)

3. Muligheter for etablering av norsk antibiotikaproduksjon

I dette kapitlet beskrives legemiddelproduksjon i korte trekk inkludert forutsetninger for beredskapsproduksjon og hvorfor penicilliner må produseres i et separat anlegg. Mulig etablering av antibiotikaproduksjon illustreres gjennom en trinnvis modell. Videre estimeres kostnader og mulig omsetning fra et fleksibelt (antibiotika) anlegg og et penicillin-anlegg. Selv om det her beskrives og estimeres kostnader forbundet med anlegg utelukkes ikke å benytte kompetanse og kapasitet hos allerede eksisterende virksomheter i Norge.

3.1 Kort om produksjon og dokumentasjon av legemidler

Det er omfattende krav til dokumentasjon i forbindelse med legemiddelproduksjon. Disse kravene er blant annet beskrevet i ulike EU direktiver, regulatoriske retningslinjer og Europeisk farmakope (Ph.Eur).

Kravene til dokumentasjon er svært forskjellige for de ulike gruppene av legemidler. Legemidler basert på nye kjemiske substanser krever en full dokumentasjonspakke for å oppnå en markedsføringstillatelse, mens dokumentasjonskravet for generiske legemidler er betydelig mindre da disse baserer seg på dokumentasjonen for originalproduktet/referanseproduktet angående klinisk effekt og sikkerhet.

Det er imidlertid betydelig krav også for generiske legemidler. Dokumentasjonen for et generisk legemiddel består primært av den kjemisk-farmasøytiske dokumentasjon og eventuell biotilgjengelighetsstudier hvis dette er relevant for produktet. Den kjemisk-farmasøytiske del av dokumentasjonen er produktspesifikk og omfatter blant annet sammensetning av produktet, produksjonsprosessen og stabilitetsstudier. Biotilgjengelighetsstudier er kliniske studier med friske personer. Dette er studier som for eksempel må gjøres for orale tabletter for å dokumentere at legemiddelsubstansen kommer inn i blodet i samme grad som ved bruk av originalproduktet/referanseproduktet slik at det generiske produktet blir medisinsk likeverdig med originalproduktet/referanseproduktet.

Den regulatoriske dokumentasjonen, som kan omtales som et produktspesifikt dossier, er den dokumentasjonen som sendes inn til kompetente myndigheter i forbindelse med søknad om markedsføringstillatelse. Myndighetene i Norge er Statens legemiddelverk.

Uansett hvor enkelt et legemiddelprodukt er, vil et slik dossier være relativt omfattende og kreve betydelig arbeid.

I dette prosjektet vil det være mulig over tid å utvikle slike dossierer selv eller kjøpe ferdige dossierer. Det er helt vanlig at slike dossierer omsettes, men prisen er relativt høy.

I enkelte situasjoner vil det ikke være ønskelig eller være behov for en markedsføringstillatelse. Dette kan være produkter utelukkende for beredskapsformål, nasjonale småprodukter som kan produseres uten krav om markedsføringstillatelse og produkter til internasjonale organisasjoner. Det vil imidlertid alltid være noen regulatoriske krav forbundet med ethvert legemiddelprodukt som skal brukes medisinsk. Det vil derfor

være naturlig at produsenten utarbeider en form for dossier relatert til ethvert produkt uansett hva produktet skal brukes til. Kliniske biotilgjengelighetsstudier er kanskje ikke naturlig med i dokumentasjonen, mens eksakt sammensetning og stabilitetsdata vil alltid være en naturlig del av alle produkter uten markedsføringstillatelse. Kravene til *dossieret* vil i slike tilfelle bestemmes av kjøperen av produktet eller kompetente myndigheter i det land produktet skal brukes.

Produksjonen av et legemiddel er en omfattende prosess med mange trinn før det når pasienten. Alle trinnene i produksjonen fra framstilling av virkestoff til pakking av ferdig legemiddelprodukt er definert som produksjon. Krav til produksjonen er også beskrevet i de regulatoriske dokumentene som er omtalt ovenfor. Forutsetning for å kunne omsette legemidler er at produksjonen regulatorisk er en GMP-prosess og at produsenten har tilvirkertillatelse. De ulike produksjonstrinnene kan også foregå i flere ulike produksjonsanlegg eventuelt i flere land.

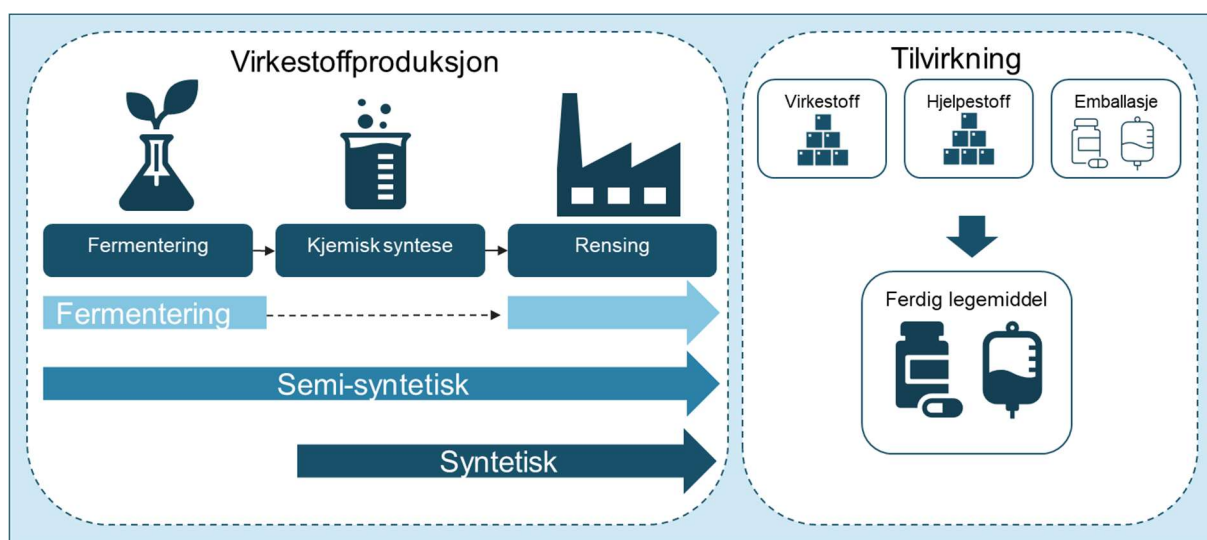
Det er ingen produksjon av antibiotika i Norge i dag, men det finnes noe kapasitet på generisk legemiddelproduksjon, også med norsk eierskap. Vistin Pharma utenfor Kragerø produserer metformin virkestoff og granulat, Curida på Elverum produserer flytende legemidler, herunder sterile væsker og Kragerø Tablettproduksjon produserer tabletter. I Vedlegg E er en fullstendig oversikt over produksjonsfasiliteter i Norge.

Disse eksisterende produksjonsmiljøene kan ha interesse av og kapasitet til å bidra til beredskapsproduksjon av antibiotika og andre legemidler. Norske myndigheter kan utlyse anbud på produksjon av definerte antibiotika og andre kritiske legemidler. Dette er relevant for å avklare eksisterende produsenters interesse og mulighet til å bidra til bedre beredskap, før myndighetene tar eventuelle beslutninger om å forsøke å etablere produksjonskapasitet som beskrevet i dette kapittelet.

3.1.1 Antibiotikaproduksjon

Legemiddelproduksjon kan grovt deles inn i produksjon av virkestoff, den aktive substansen i et legemiddel, og produksjon av et ferdig produkt (for eksempel tablett) som er klar til bruk for pasient.

Virkestoffet kan produseres gjennom kjemiske og biologiske prosesser som f.eks. fermentering. Dette er illustrert i figur 3.1 under.



Figur 3.1: Figuren viser et forenklet bilde av hvordan de fleste antibiotika produseres.

Fermentering: Flere virkestoffer produseres kun ved fermentering. Blant annet penicillin- og makrolid-antibiotika³¹ lages direkte via fermentering. Eksempler på dette er penicillinet benzylpenicillin og makrolidet erytromycin. Ved fermentering er det en mikroorganisme (sopp eller bakterier) som produserer virkestoffet.

Syntetisk: De fleste virkestoffer framstilles i kjemiske reaktorer hvor kjemiske stoffer reagerer med hverandre.

Semisyntetisk: Noen virkestoffer produseres ved en syntetisk modifikasjon av substansen som kommer fra fermenteringen. Eksempelene benzylpenicillin og erytromycin kan syntetiseres videre til henholdsvis amoksisicillin og azitromycin.

Tilvirkning: Tilvirkning av et ferdig legemiddel innebærer, foruten framstilling av virkestoffet og deretter framstilling av det fysiske produktet som pasienter tar, (eks. tabletter) også pakking, etikettering, og frigivelse av det ferdige legemidlet. Tilvirking av legemidler er omhyggelig regulert. For å kunne produsere legemiddel i Norge må man ha en tilvirkertillatelse utstedt av Statens legemiddelverk.

3.1.2 Penicillinproduksjon

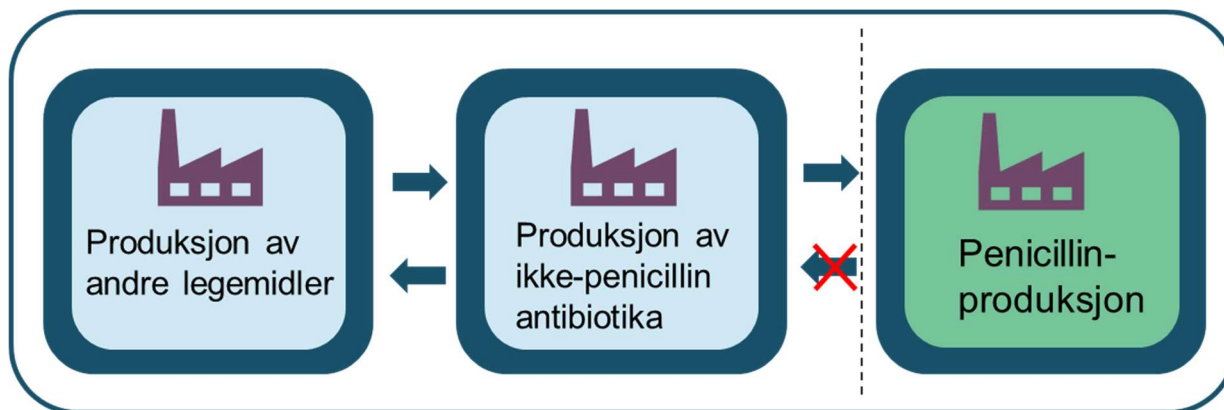
Hva som kan produseres av antibiotika kan deles grovt inn i penicilliner og ikke-penicilliner. Grunnet faren for krysskontaminasjon fra penicillin kan ikke andre legemidler produseres i et anlegg der det produseres eller har vært produsert penicillin. Dette er strengt regulert fordi enkelte kan få alvorlige allergiske reaksjoner fra penicillin. Denne begrensningen må tas i betraktning hvis man skal vurdere produksjon av antibiotika.

Hvis det har vært produsert penicilliner i et produksjonsanlegg kan ikke noe annet produseres ved en senere anledning. I et anlegg hvor det produseres ikke-penicilliner kan

³¹ Makrolider er en gruppe bredspektrede antibiotika som produseres gjennom fermentering

det produseres penicilliner hvis det skulle oppstå et kritisk behov, men anlegget kan da ikke brukes til annet etter det.

I et anlegg hvor det produseres ikke-penicillin antibiotika kan derimot andre legemidler også produseres ved behov som illustreres i figur 3.2. Hva som kan produseres beskrives nærmere i delkapittel 3.4.



Figur 3.2: I et anlegg dedikert til penicilliner kan ikke produksjonen endres til produksjon av andre antibiotika eller andre legemidler. Et anlegg som produserer ikke-penicillin antibiotika kan endre produksjon til penicilliner men ikke endre tilbake igjen.

3.1.3 Beredskapsproduksjon

For at beredskapsproduksjon skal kunne iverksettes ved behov, som følge av etterspørselssjokk eller forsyningssvikt, må produksjonslinjen ha en rask responstid og kunne produsere etter strenge kvalitetskrav. Med responstid menes tiden fra beslutning om produksjon av et legemiddel fattes til legemiddelet er klart til bruk for pasient.

Beredskapsproduksjon forutsetter bl.a.:

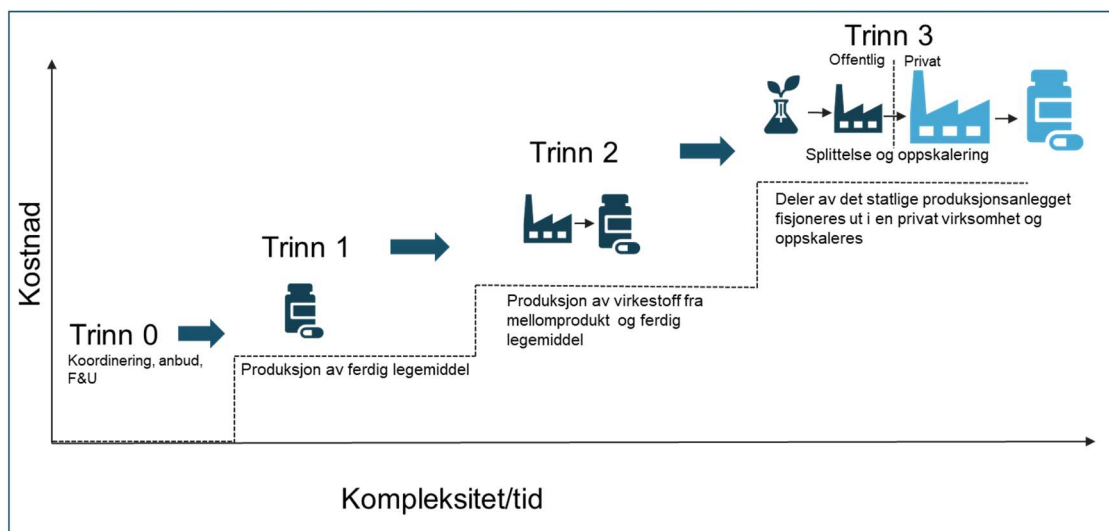
1. **God forståelse for mulige mangler** og svært god kjennskap til legemiddelmarkedet, slik at man kan handle tidlig for å sikre tilgangen på relevante legemiddelsubstanser³².
2. **Et «varmt» anlegg med egnet produksjonsutstyr og ansatte** som har relevant erfaring og kompetanse. Dette krever at personalet til daglig jobber i produksjonsanlegget. Dersom produktene som produseres skal selges, kreves det at produksjonsanlegget er godkjent av Statens legemiddelverk.
3. **Fleksibilitet i produksjonslinjen** slik at produksjonskapasitet kan gjøres tilgjengelig omgående, dvs. at pågående produksjon kan stoppes og legges om umiddelbart.
4. **At relevante råvarer og emballasje er tilgjengelig** i tilstrekkelige mengder og kvaliteter. Det gjelder for eksempel emballasje, hjelpestoffer, virkestoffer og/eller organiske løsningsmidler, mellomprodukter (halvfabrikata), ulike organiske -og uorganiske kjemikalier.

³² Prosjekt produksjon – oppfølging av Helsedirektoratets delrapport om legemiddelproduksjon (2020), Statens Legemiddelverk

5. **Tilstrekkelig kvalitetssikring av produktene** som krever kompetanse og kapasitet. Dette vil i praksis kunne være det felles analyselaboratoriet for kvalitetsanalyser, illustrert i figur 3.4. Analysene vil primært være Ph. Eur analyser. Alle kvalitetsrelaterte dokumenter må være tilgjengelige og laboratoriet må ha erfaring med de relevante analysene og prosessene for de gitte produktene.
6. **Svært god kjennskap til produksjonsprosessene og produktene.** For ferdige produkter må man kjenne eksakt til produktsammensetningen og at man har utviklet en produksjonsmetode (prosess) som er skalerbar. For virkestoffproduksjon må man ha utviklet en synteseprosess, delvis basert på litteraturen, i første omgang i liten skala (noen gram), for så å trinnvis skalere opp til relevante batchstørrelser. Disse produksjonsprosessen må være tilpasset produksjonsutstyret slik at produksjonsutstyret er testet for produktet samt at det foreligger noe stabilitetsdata på produktet. Dette er et arbeid som naturlig vil inngå i utviklingsprosjekter.

3.2 En trinnvis modell

Vi beskriver en trinnvis modell som begynner i liten skala med produksjon av ferdige formuleringer, illustrert i figur 3.3. Med ferdige formuleringer menes legemidler i den form de brukes av pasienter; for eksempel tabletter. Videre i trinn 2 er det tenkt å inkludere produksjon av virkestoff. Trinn 3 består hovedsakelig av oppskalering og kapasitetsutvidelse. En trinnvis tilnærming vil kunne bedre beredskap og kunne bidra til å redusere risiko for alvorlige langvarige mangler sammenlignet med dagens situasjon.



Figur 3.3: Figuren illustrerer den trinnvise modellen for produksjon som er beskrevet i dette kapittelet.

3.2.1. Trinn 0 – Koordinering av nasjonal legemiddelberedskap, forskning og utvikling

I legemiddelberedskapen er det behov for samlet styring og koordinering for å sikre legemiddelforsyning med samspill mellom statlige og private aktører for å utnytte kompetanse og eksisterende kapasitet.

Produksjonsmiljøene som utgjør eksisterende kapasitet beskrevet i vedlegg E, kan ha interesse av å bidra til beredskapsproduksjon av antibiotika og andre legemidler. Helsemyndighetene ved eksempelvis Sykehusinnkjøp kan utlyse anbud på produksjon av definerte antibiotika og andre kritiske legemidler for å avklare eksisterende produsenters interesse og mulighet til å bidra til bedre beredskap, før myndighetene tar eventuelle beslutninger om å forsøke å etablere produksjonskapasitet som beskrevet i trinn 1, 2 og 3 i dette kapittelet.

Både Helsedirektoratet og Statens legemiddelverk har de siste to årene foreslått å etablere et operativt forum. Forumet bør etableres og bidra til en nødvendig konsolidering og koordinering av dagens aktører innen legemiddelberedskap. Forumet kan også være myndighetenes kontakt mot private produksjonsmiljøer som kan bidra med beredskapsproduksjon.

Forskning og utvikling er viktig for utvikling av optimal produksjon av farmasøytiske produkter og er viktig i alle trinnene som beskrives.

Da det ikke er noen form for produksjon av antibiotika i Norge, er det svært begrenset erfaring og kunnskap om slik produksjon.

I trinn 0 etableres det et eget finansiert forskningsprogram som sikrer langsiktig forskning og utvikling knyttet til oppbygging av nasjonal generisk legemiddelproduksjon med fokus på antibiotikaproduksjon. Denne aktiviteten vil være viktig for å realisere både Trinn 1, Trinn 2 og eventuelt Trinn 3. En mulighet kan være at Forskningsrådet etablerer en langvarig 100% støtteordning for forskning og utvikling relatert til aktiviteten i produksjonsanlegget. Resultatene fra dette arbeidet vil danne grunnlaget for relevant forskning ved universitet og institusjoner i Norge. Kommersiell interessante resultater kan utnyttes eller videreføres i andre næringsrelaterte aktiviteter i Norge. Patenterbare oppfinnelser vil bli ivaretatt gjennom en aktiv patentstrategi. Relevante forsknings- og utviklingsaktiviteter kan deles inn i følgende områder:

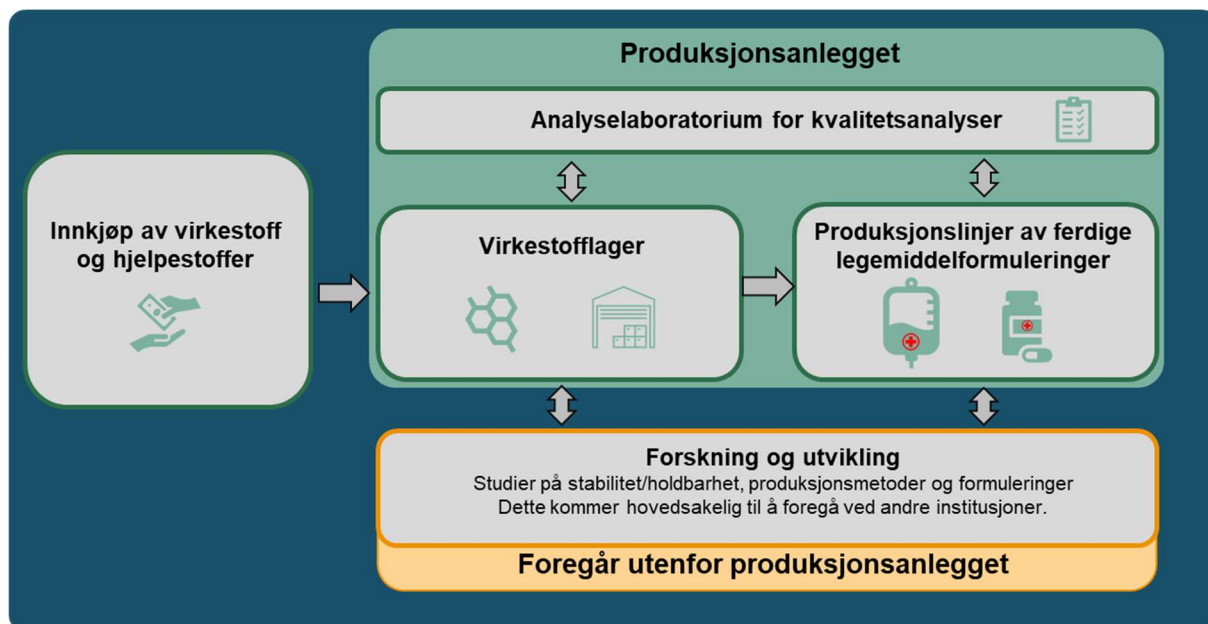
- Utvikling av standard antibiotikaformuleringer og produksjonsmetoder
- Forskning relatert til nye forbedrede antibiotikaformuleringer, som for eksempel kan gi økt brukervennlighet eller holdbarhet
- Stabilitet/lagringsbetingelser for virkestoffer
- Prosessutvikling på syntese av virkestoffer
- Prosessutvikling på fermentering

3.2.2 Trinn 1 – Produksjon av ferdig legemiddel i en liten skala

Trinn 1 omfatter innkjøp av enkelte virkestoffer i større kvanta. Virkestoff kan som regel lagres lengre enn ferdige produkter.

Produksjonskapasiteten i trinn 1 er primært tilpasset for å styrke beredskap- og forsyningssikkerhet i Norge – et anlegg som kan dempe etterspørselssjokk og

forsyningssvikt. Anlegget bør være i kontinuerlig drift og ha en tilvirkertillatelse fra Statens legemiddelverk³³ som forutsetter produksjon i henhold til EU GMP³⁴. De ulike delene i produksjonsanlegget som illustreres i figur 3.4 nedenfor må ikke nødvendigvis være under samme tak.



Figur 3.4: Figuren illustrerer et småskala produksjonsanlegg (i grønt) som kan produsere antibiotika og andre legemidler.

Innkjøp av utvalgte virkestoffer og hjelpestoffer gjøres, hvis tilgjengelig, fra europeiske leverandører. Kvalitetssikringen for virkestoff vil være enklere å kontrollere og spore i Europa. I tillegg støtter dette europeisk virkestoffproduksjon.

Virkestoffene lagres under optimale lagringsbetingelser for å sikre lang holdbarhet og dermed styrke forsyningssikkerheten på virkestoff. Virkestoff i pulverform har vanligvis lengre holdbarhet enn ferdige legemiddelformuleringer. Dette forutsetter at virkestoffenes kvalitet sjekkes regelmessig og er i.h.h.t. definerte krav. Optimalt bør det være et rullerende lager av virkestoffer og hjelpestoffer, som jevnlig kan fornyes.

Produksjonslinjer for ferdige legemiddelformuleringer til produksjon av tabletter, miksturer og sterile flytende legemiddelformuleringer som for eksempel injeksjonsvæsker etableres. Produksjonslinjene skal bidra til å øke forsyningssikkerhet, men skal også ha kapasitet for eventuell kontraktproduksjon og annen omsetning for å sikre kontinuerlig drift, det EU kaller varm produksjon. Et slikt anlegg vil også kunne ha andre anvendelsesområder, eksempelvis produksjon til kliniske studier, praktisk og teoretisk undervisning, videreutdanning og vedlikeholds-utdanning (et eksempel på dette er *National Institute for*

³³ Tilvirkning av legemidler, Statens Legemiddelverk

³⁴ Good manufacturing practice, European Medicines Agency (sist oppdatert 08.02.2022)

Bioprocessing Research and Training i Irland)³⁵. Allerede eksisterende produksjonslinjer kan vurderes benyttet.

Et analyselaboratorium for kvalitetsanalyser etableres i tilknytning til produksjonsanlegget. Det er en viktig del av anlegget som brukes til å kvalitetssikre lagret virkestoff og ferdig produserte legemidler. Dette analyselaboratoriet vil kunne være et felleslaboratorium for annen legemiddelaktivitet, også for en eventuell penicillin-produksjon som blir nærmere beskrevet senere i dette kapitlet. Analyselaboratoriet vil ha en sentral funksjon i alle holdbarhetsstudier for alle legemidler relatert til beredskap. Dette laboratorium vil være av stor nytteverdi også relatert til stabilitet av mulig lager for legemidler som er produsert av andre produsenter.

Kapasitet

Produksjonsanlegget som illustreres kan produsere ulike formuleringer ut fra behov, som kan endres over tid. Produksjonsanlegget i dette trinnet har en *årlig* kapasitet ved full drift til å produsere:

- Tabletter (ca. ca. 50-100 millioner tabletter)
- Orale miksturer (ca. 30 000 flasker)
- Noen millioner hetteglass med frysetørket pulver for injeksjon

Hva som kan produseres vil være avhengig av hvilke virkestoffer som er på lager samt hvilke formuleringer som er utviklet. Dimensjonene til det illustrerte produksjonsanlegget beskrives nærmere under delkapitlet om kostnadsestimater. Kapasiteten er dimensjonert med utgangspunkt i et norsk behov. Det bemerkes at dette i industriell sammenheng er småskalaproduksjon. Produksjonskapasitet kan lett utvides ved behov. Kostnadene ved å utvide kapasitet er på et mye lavere nivå enn ved førstegangs etablering.

3.2.3 Trinn 2 – Produksjon av virkestoff og ferdig produkt i liten skala

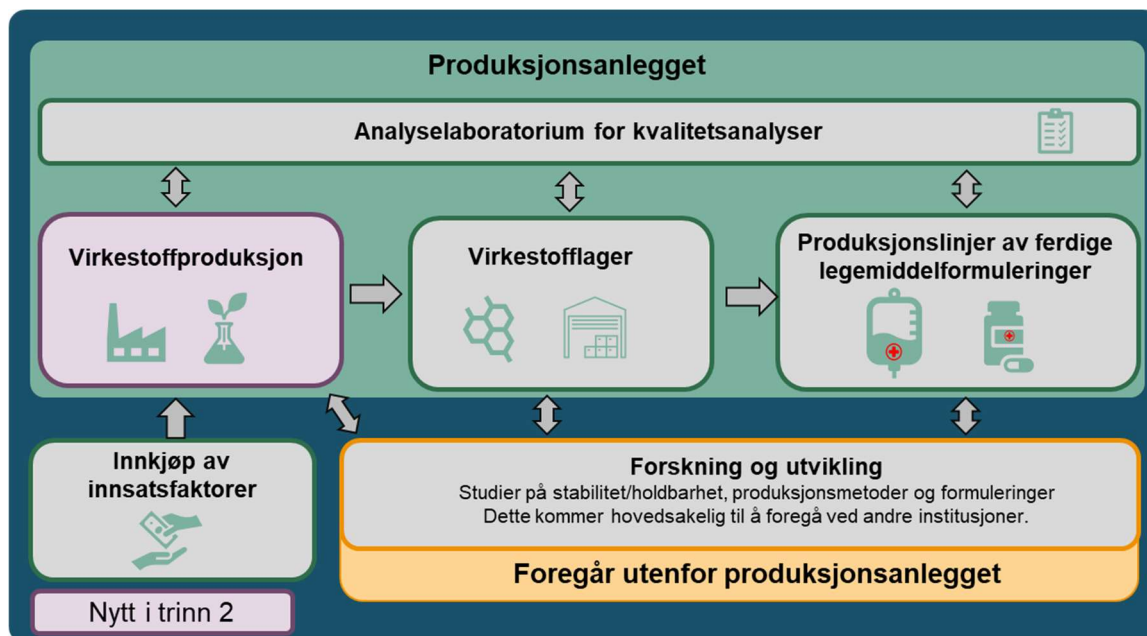
Trinn 2 er en videreføring av trinn 1. Anlegget i trinn 2 produserer i tillegg til ferdig produkt også utvalgte virkestoffer, som illustreres i figur 3.5. Svært mange virkestoffer kan fremstilles i dette anlegget, men det kreves omfattende arbeid for å utvikle prosesser for fremstilling av det enkelte virkestoff. Det forutsetter også at man har tilgang til de rette mellomprodukter og andre ingredienser. Det kan gjøres gjennom fermentering og/eller kjemisk syntese. Utvidelsen medfører i hovedsak følgende utvidelser:

- Et mindre synteseanlegg for produksjon av virkestoff
- Utvidet virkestofflager til å også oppbevare mellomprodukter/råvarer

³⁵ [NIBRT](#)

Dette anlegget vil kunne bidra til nasjonal forsyning av antibiotika og eventuelle andre legemidler i form av både virkestoffer og ferdige produkter. Forskning og utvikling fra tidligere trinn videreføres.

Beslutning om eventuelt å utvide til trinn 2 baserer seg på erfaringer med etablering og drift av anlegget beskrevet i trinn 1. Utvidet i forsyningssikkerhet vil også være en viktig del av beslutningsgrunnlaget idet man i trinn 2 får kontroll med en større del av verdikjeden.



Figur 3.5: Figuren illustrerer et småskala produksjonsanlegg (i mørkt grønt) som kan produsere antibiotika og andre legemidler i tillegg til virkestoffproduksjon som er nytt i trinn 2.

Produksjon av ferdig formulering fra trinn 1 videreføres. I tillegg kan virkestoff produseres fra fermentering og/eller syntese og større deler av verdikjeden vil dermed kunne kontrolleres. Det gjelder nesten alle antibiotika, utenom penicilliner, samt en rekke andre legemidler. Virkestoffene kan produseres gjennom flere metoder:

- Produksjon av virkestoff og intermediater gjennom fermentering
- Produksjon av virkestoff fra intermediater
- Produksjon av virkestoff gjennom syntese fra andre innsatsfaktorer

Kapasitet

Utvidelsen i trinn 2 gjør at virkestoff kan produseres ved mangelsituasjoner og kriser knyttet til mangel på virkestoff på verdensmarkedet.

I tillegg til en årlig kapasitet ved full drift til å produsere et mindre antall tabletter, orale miksturer og hetteglass for injeksjon, kan anlegget også produsere ca. 3-6 tonn virkestoff årlig. I dag er det ca. 1600 virkestoffer i klinisk bruk i Norge og Europa og det anslås at ca. 1300 av disse er syntetiske eller semisyntetiske stoffer. Omstilling av synteseprosesser er

krevenne og kan ta lengre tid. Lager av de riktige intermediater/mellomprodukter vil kunne redusere kostnadene og tiden det tar å omstille produksjonen.

Hva som kan produseres vil være avhengig av hvilke innsatsfaktorer og virkestoffer som er på lager og hvilke prosesser som er utviklet. Dimensjonene til det illustrerte produksjonsanlegget beskrives nærmere under delkapitlet om kostnadsestimater.

3.2.4 Trinn 3 – Oppskalering av produksjon

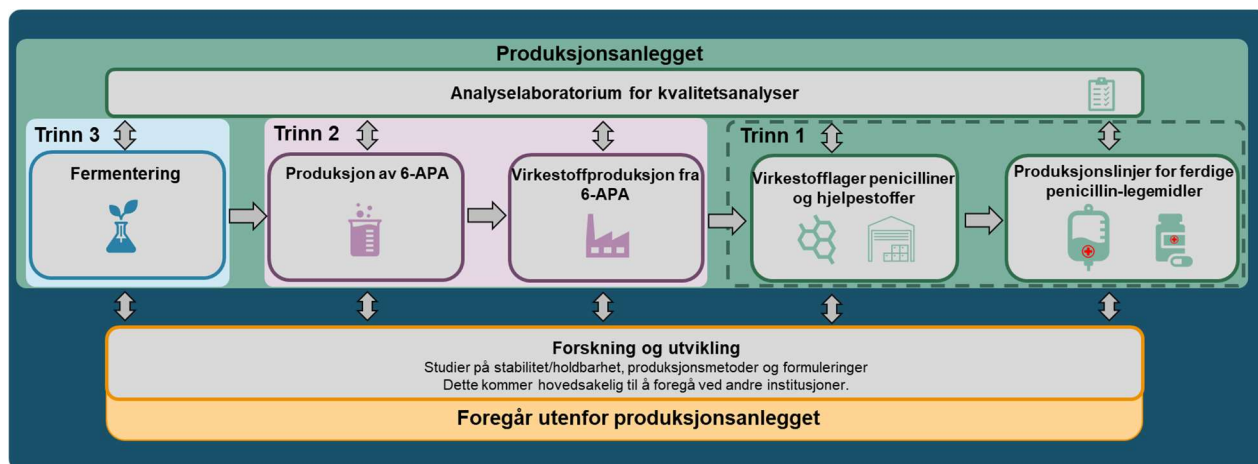
I et potensielt trinn 3 er det tenkt en oppskalering av trinn 1 og 2 som medfører større produksjonskapasitet. En eventuell beslutning om å iverksette Trinn 3 fattes på bakgrunn av erfaringer med etablering og drift av anlegget beskrevet i trinn 1 og 2, markedsmuligheter, samt resultater fra forskning og utvikling i trinn 1 og 2. En del av anlegget kan også fisjoneres ut, oppskaleres og videreutvikles som en egen virksomhet. Relevante rettigheter fra Trinn 1 og Trinn 2 kan overføres til den nye virksomheten.

3.2.5 En trinnvis modell for penicillinproduksjon

Penicillinproduksjon krever et dedikert anlegg både for ferdig legemiddel (trinn 1) og virkestoff (Trinn 2). Trinn 1 for penicillinproduksjon er tilsvarende den for produksjon av andre antibiotika beskrevet ovenfor.

I et trinn 2 kan alle penicilliner produseres fra mellomproduktet 6-APA eller andre penicillin-virkestoffer. Dette mellomproduktet lages fra fermenteringsprodukter. Disse fermenteringsproduktene er penicillin-virkestoffene benzylpenicillin og fenoksymetylpenicillin. Mellomproduktet 6-APA kan ved nød også omdannes tilbake til penicillin-virkestoffene benzylpenicillin og fenoksymetylpenicillin.

Produksjonsprosessen for penicilliner starter med fermentering. Dette er en kompleks bioteknologisk prosess som krever store investeringer og kan være mer realistisk å inkludere i et trinn 3 som vises i figur 3.6 under.



Figur 3.6: Figuren viser en trinnvis modell for et penicillin-anlegg.

3.3 Kostnadsestimater

Estimatene for investeringskostnader prosjektgruppen mottok i rapporten fra Menon var basert på fullskala helintegrert kommersiell produksjon av antibiotika, i stor skala. Dette ga svært høye kostnadsestimater (mellom 4,2 og 11 milliarder kroner avhengig av hvilke antibiotika anlegget skulle produsere og kapasiteten i anlegget). Basert på dette diskuterte prosjektgruppen, og besluttet en annen tilnærming enn opprinnelig planlagt. Istedenfor et helintegrert, stor-skala, kommersielt anlegg ble det valgt å beskrive muligheter for produksjon med en tre-trinns modell som beskrevet i 3.2.

For å kunne gi et best mulig grunnlag for å beregne kostnadsestimatene er produksjonsprosessene for de 25 antibiotika i tabell 2.1 gått gjennom i detalj med basis i litteratur/patenter både om framstillingsmåte og utbytter. Dette har vært basis for design av anlegg og beregninger av kostnadsestimatene. Detaljer knyttet til kostnadsestimatene for en trinnvis modell er nærmere beskrevet i Vedlegg J.

I det følgende er det estimater på investerings-kostnader og driftskostnader knyttet til trinn 1 og 2, for det fleksible anlegget og penicillin-anlegget. Trinn 3 vil medføre en betydelig utvidelse og oppskalering av anlegget etablert i trinn 1 og 2, og vil kreve ytterligere investeringer. Et eventuelt trinn 3 vil ligge langt frem i tid, og det vil være store usikkerheter knyttet til en slik utvidelse og hvordan markedet vil se ut så langt frem i tid. I forbindelse med en eventuell beslutning om å utvide virksomheten til trinn 3 kan man gjøre nytte av store deler av materialet i rapportene med markedsanalyse og kostnadsanalyse fra Menon som ligger henholdsvis i vedlegg K og L. Dette gjelder i særlig grad vurdering av kommersialiseringsstrategier og markedsvurderinger.

For å håndtere usikkerheten ble det gjennomført en Monte Carlo simulering (hjelper oss å finne sannsynligheten for at noe skal skje når alternativene er så mange at de ikke kan telles) med 10 000 iterasjoner (gjentatte trekninger). For hvert kostnadselement ble det satt et usikkerhets-spenn basert på faglige råd. Da dette er en mulighetsstudie med lav detaljeringsgrad, ble det derfor benyttet et usikkerhets-spenn mellom 30-100% for de ulike kostnadselementene.

Kostnadselementene ble gruppert i tre ulike kategorier basert på usikkerheten tilknyttet estimatet.

- Lav usikkerhet (f.eks. utstyrs-kostnader): 30%
- Middels usikkerhet (f.eks. råmaterialer): 65%
- Høy usikkerhet (f.eks. godkjenning, validering og diverse kostnader): 100%

Kostnadene ble tildelt en gamma fordeling (Gammafordelingen er en kontinuerlig statistisk sannsynlighetsfordeling) som tilsier største verdien vil avvike i større grad fra det opprinnelige estimatet. Dette kommer av karakteristikken på gamma-fordelingen som har en lang "hale" mot høyere verdier.

Kostnadsestimatene presentert er en P85 verdi. Med andre ord 85. persentilen (verdien som en gitt prosentandel av en gruppe observasjoner er mindre enn eller lik) av de 10 000 iterasjonene. P85 verdien representerer den kostnaden i 85% av tilfellene vil komme under³⁶.

Etablering av produksjonskapasitet i Norge vil kunne operasjonaliseres på ulike måter. I tillegg til å etablere nytt produksjonsanlegg kan det være utvidelse hos eksisterende legemiddelprodusenter eller internasjonale produsenters etablering i Norge.

Ved estimering av kostnader for etablering av produksjon er det tatt utgangspunkt i at all produksjonskapasitet skal baseres på bygging av nye produksjonsfasiliteter. Ved å benytte allerede eksisterende analyse- og produksjonskapasitet kan investeringsbehovet reduseres.

3.3.1 Kostnadsestimater for produksjon av ikke-penicilliner

Trinn 1

Anlegget i trinn 1 vil bestå av produksjonslinjer som kan produsere både tabletter, miksturer og flytende sterile formuleringer. Kostnadene er estimert på bakgrunn av en antatt årlig produksjonskapasitet basert på 5-10 tonn API, avhengig av hvilke produkter som produseres. Det er antatt et behov for en bygningsmasse på underkant 2000 m², fordelt på henholdsvis laboratorium for kvalitetsanalyser med kontor (200 m²), kjøle/fryserom (250 m²), virkestofflager (350 m²), produksjonslokaler med kontor (600 m²), renrom (300 m²) og lager for ferdigvare (200 m²). Laboratorium og kjøle/fryserom vil være felles med et eventuelt senere Trinn 2.

I tabell 3.1 nedenfor er kostnadene fordelt på henholdsvis laboratorium, virkestoff lager, produksjonsfasilitet for formulerte legemidler, samt godkjenning og validering.

Tabell 3.1: Tabellen viser estimerte investeringskostnader for anlegget beskrevet i trinn 1.

Investeringskostnader - Trinn 1	Kostnad (mill. kr)
Kvalitetslaboratorium	49
Utstyr	23
Bygg	10
Akkreditering	16
Virkestofflager	36
Utstyr	20
Bygg	15
Produksjonsfasilitet formulerte legemidler	135
Utstyr-tablett	13
Utstyr- fill & finish	36
Utstyr -spesial prod	19
Utstyr-pakking	15
Bygg	53

³⁶ I tråd med Finansdepartementets rundskriv R-108/19 Statens prosjektmodell

Godkjenning og validering	15
Anlegg	6
Prosesser	10
Totale investeringskostnader	235

Driftskostnadene vil avhenge av aktiviteten i anlegget. I tabell 3.2 under er det estimert årlige driftskostnader basert på full kapasitet (5-10 tonn virkestoff). Det er antatt et behov for om lag 30 ansatte, fordelt på laboratorium (5), virkestofflager (3), tablettproduksjon (4), sterile løsninger (4), pakking (3), QA/QC (4) diverse andre stillinger (5).

Det er ikke tatt hensyn til oppstartskostnader. Driftskostnader knyttet til oppstart er ofte høyere sammenlignet med når driften og produksjonen har blitt etablert. I beregningen av årlig kapitalkostnad er det forutsatt en levetid på 40 år for anlegget, samt et avskrivningskrav på 6,5%.

Tabell 3.2: Tabellen viser estimerte driftskostnader for anlegget beskrevet i trinn 1.

Driftskostnader - Trinn 1	Årlig kostnad (mill. kr)
Ansatte	33
Råvarer	5
Andre driftskostnader	14
Markedsføring, salg og distribusjon	7
Total Driftskostnader	59
Kapitalkostnad	17

Trinn 2

Merkostnad i forhold til trinn 1, knyttet til virkestoffproduksjon i trinn 2 beskrives i tabell 3.3 nedenfor. Trinn 2 er tenkt realiserbart først noen år etter trinn 1. Det er derfor viktig å understreke at disse kostnadsestimatene innebærer mer usikkerhet sammenlignet med trinn 1, da for eksempel utviklingen i relevante markeder som kan påvirke priser på både produksjonsutstyr og råvarer er vanskelig å forutse.

I trinn 2 antas samme produksjonskapasitet på ca. 5 tonn virkestoff. Det antas videre en utvidelse av bygningsmassen på om lag 1200 m². Det er ikke tatt hensyn til kostnadsvekst, inflasjon eller lignende, da tidspunkt for mulig realisering av trinn 2 er usikkert.

Tabell 3.3: Tabellen viser estimerte investeringskostnader/merkostnader ved utbygging til trinn 2.

Investeringskostnader - Trinn 2 (merkostnad)	Kostnad (mill. kr)
Produksjon fermentering	158
Utstyr	125
Bygg	33
Produksjon syntese	75

Utstyr	43
Bygg	32
Godkjenning og validering	46
Anlegg	17
Prosess	28
Merkostnad trinn 2	278

Merkostnad knyttet til drift fra virkestoffproduksjon i trinn 2 beskrives i tabell 3.4 nedenfor. På samme bakgrunn som investeringskostnader er det knyttet mer usikkerhet til driftskostnadene i trinn 2 sammenlignet med trinn 1.

I trinn 2 antas behov for ytterligere 25 ansatte knyttet til fermentering og syntetisering av virkestoff. Med samme begrunnelse som for investeringskostnader er det heller ikke her tatt hensyn til lønns- og prisvekst. Kapitalkostnad er beregnet tilsvarende forutsetninger som i trinn 1 (40 år levetid og 6,5% avskrivningskrav).

Tabell 3.4: Tabellen viser estimerte driftskostnader/merkostnader ved utbygging til trinn 2.

Driftskostnader - Trinn 2 (merkostnad)	Årlig kostnad (mill. kr)
Ansatte	27
Råvarer	9
Andre driftskostnader	18
Markedsføring, salg og distribusjon	9
Merkostnad (drift) trinn 2	63
Merkostnad (Kapitalkostnad) - trinn 2	20

3.3.2 Kostnadsestimater for produksjon av penicilliner

Trinn 1

Anlegget i trinn 1 vil som tidligere nevnt bestå av produksjonslinjer som kan produsere både tabletter, miksturer og flytende, sterile formuleringer. Kostnader er estimert på bakgrunn av en antatt, årlig produksjonskapasitet på ca. 10 tonn virkestoff. Videre er det antatt et behov for en bygningsmasse på om lag 2500 m², fordelt på laboratorium for kvalitetsanalyser med kontor (200 m²), kjøle/fryserom (350 m²), virkestofflager med kontor (500 m²), produksjonslokale med kontor (700 m²), renrom (400 m²) og lager for ferdigvare (300 m²)

I tabell 3.5 nedenfor er kostnadene fordelt på henholdsvis laboratorium, virkestofflager, produksjonsfasilitet, samt godkjenning og validering.

Tabell 3.5: Tabellen viser estimerte investeringskostnader for anlegget beskrevet i trinn 1.

Investeringskostnader - Trinn 1	Kostnad (mill. kr)
Kvalitetslaboratorium	49
Utstyr	23
Bygg	9
Akkreditering	16
Virkestofflager	63
Utstyr	41
Bygg	21
Produksjonsfasilitet formulerte legemidler	134
Utstyr-tablett	15
Utstyr- fill & finish	38
Utstyr-pakking	15
Bygg	67
Godkjenning og validering	15
Anlegg	6
Prosesser	10
Totale investeringskostnader	262

Driftskostnadene vil avhenge av aktiviteten i anlegget. I tabell 3.6 under er det estimert årlige driftskostnader basert på full kapasitet (ca.10 tonn API). Det er antatt et behov for om lag 30 ansatte, fordelt på laboratorium (4), QA/QC (4), virkestofflager (3), tablettproduksjon (7), sterile løsninger (7), pakking (3), og diverse andre stillinger (5).

Det er ikke tatt hensyn til at kostnader ved oppstart ofte er høyere sammenlignet med når produksjonen har blitt etablert. Beregningen av kapitalkostnader har forutsatt en levetid på 40 år, samt et avskrivningskrav på 6,5%.

Tabell 3.6: Tabellen viser estimerte driftskostnader for anlegget beskrevet i trinn 1.

Driftskostnader - Trinn 1	Årlig kostnad (mill. kr)
Ansatte	31

Råvarer	8
Andre driftskostnader	13
Markedsføring, salg og distribusjon	5
Total Driftskostnader	57
Kapitalkostnad	18

Trinn 2

Merkostnad fra virkestoffproduksjon i trinn 2 beskrives i tabell 3.7 nedenfor. Trinn 2 er tiltenkt å være realiserbar først noen år etter trinn 1. Det er derfor viktig å understreke at disse kostnadsestimatene innebærer mer usikkerhet sammenlignet med trinn 1, da for eksempel pris-utviklingen innen relevante markeder er vanskelig å forutse.

I trinn 2 antas samme produksjonskapasitet på 10 tonn virkestoff. Det antas videre en utvidelse av bygningsmassen på om lag 930 m². Det er ikke tatt hensyn til kostnadsvekst, inflasjon eller lignende, da tidspunkt for mulig realisering av trinn 2 vil avhenge av trinn 1.

Tabell 3.7: Tabellen viser estimerte investeringskostnader/merkostnader ved utbygging til trinn 2.

Investeringskostnader - Trinn 2 (merkostnad)	Kostnad (mill. kr)
Produksjon av 6-APA	54
Utstyr	33
Bygg	22
Produksjon av API fra 6-APA	70
Utstyr	43
Bygg	27
Godkjenning og validering	44
Anlegg	15
Prosess	28
Merkostnad trinn 2	168

Merkostnad fra virkestoffproduksjon i trinn 2 beskrives i tabell 3.8 nedenfor. På samme bakgrunn som investeringskostnader er det knyttet mer usikkerhet til driftskostnadene i trinn 2 sammenlignet med trinn 1.

I trinn 2 antas det et behov for ytterligere 19 ansatte knyttet til produksjon av 6-APA og virkestoff. På samme begrunnelse som for investeringskostnader er det heller ikke her tatt hensyn til lønnsvekst, prisvekst og lignende.

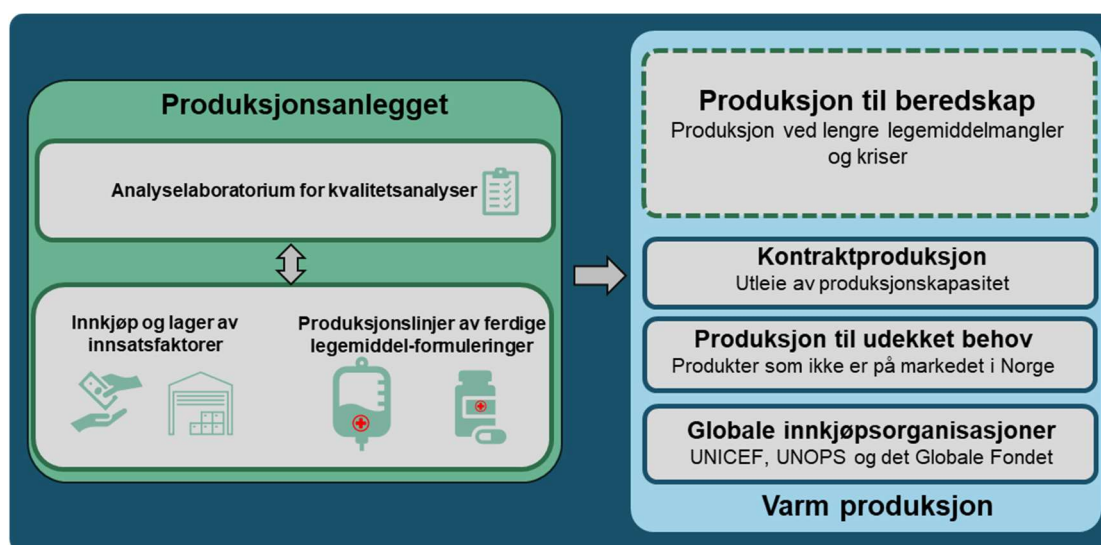
Beregningen av kapitalkostnad (merkostnad) i trinn 2 er basert på tilsvarende forutsetninger som trinn 1 (40 års levetid og 6,5% avkastningskrav).

Tabell 3.8: Tabellen viser estimerte driftskostnader/merkostnader ved utbygging til trinn 2.

Driftskostnader - Trinn 2 (merkostnad)	Årlig kostnad (mill. kr)
Ansatte	26
Råvarer	8
Andre driftskostnader	15
Markedsføring, salg og distribusjon	7
Merkostnad (drift) trinn 2	56
Merkostnad (Kapitalkostnad) - trinn 2	12

3.4 Mulig omsetning av legemidlene som produseres i anlegget

Om det skal produseres legemidler til beredskap i kriser er det en forutsetning å kunne opprettholde kontinuerlig produksjon, såkalt varm produksjon, i anlegget slik at kompetansen vedlikeholdes og er parat når krisen oppstår. Forutsetningene for varm produksjon er beskrevet i delkapittel 3.1.3.



Figur 3.7: Figuren beskriver mulig omsetning av legemidlene som produseres i anlegget. Alle elementene i lyseblå boks t.h. er med på å danne grunnlaget for en varm produksjon, som igjen er en forutsetning for beredskapsproduksjon.

Gjennom f.eks. kontraktproduksjon, produksjon til udekket behov, eventuell produksjon til globale innkjøpsorganisasjoner kan et potensielt anlegg holdes varmt (Figur 3.7). Mulige inntektskilder fra disse omsetnings-kanalene beskrives nærmere i det følgende og er ment som en *illustrasjon* på verdien av det som kan produseres i både det fleksible anlegget og

penicillin-anlegget. Det knyttes ikke konkrete inntektsestimater til mulig omsetning og de mulige inntektskildene beskrevet i det følgende.

3.4.1 Mulig omsetning av ikke-penicilliner

I et produksjonsanlegg som ikke produserer penicilliner kan de fleste andre antibiotika, samt andre legemidler, produseres. I tabell 3.9 nedenfor er det en oversikt over hvilke av de 25 utvalgte antibiotika som potensielt kan produseres i et slikt anlegg.

Tabell 3.9: Tabellen viser en oversikt over hvilke av de utvalgte 25 antibiotika som kan produseres i produksjonsanlegget som beskrives i dette delkapitlet.

Antibiotika-gruppe	Virkestoff	Bruk og forsyning				Spekter	Produksjon
		DDD/1000 innbyggere/dag (2019)	Tilsvarende bruk i tonn virkestoff	Mangler 2018-2020	Virkestoff-produsenter i Europa	Spekter	Virkestoff-produksjon
Sulfonamid og trimetoprim	Trimetoprim	0,37	0,3	0	0	Smalt spekter	Syntetisk
	Sulfametoksazol + Trimetoprim	0,63	2,2	1	0		Syntetisk
Aminoglycosid	Gentamicin	0,17	0,1	1	1		Fermentering
Nitrofurantoin	Nitrofurantoin	0,24	0,1	11	1		Syntetisk
Tetrasyklin	Doksisyklin	1,74	0,3	3	0	Bredt spekter	Semi-syntetisk
Cefalosporiner	Cefazolin	0,17	0,6	2	1		Semi-syntetisk
	Cefotaksim	0,22	1	7	3		Semi-syntetisk
Carbapenem	Meropenem	0,04	0,1	2	1		Syntetisk
Makrolider	Azitromycin	0,25	0,2	0	3		Semi-syntetisk
	Erytromycin	0,47	1,1	13	1		Fermentering
	Klaritromycin	0,11	0,2	3	2		Semi-syntetisk
Linkosamider	Klindamycin	0,28	0,7	22	2		Semi-syntetisk
Kinolon	Ciprofloxacin	0,36	0,6	4	2		Syntetisk
Glykopeptider	Vancomycin	0,03	0,1	1	3		Fermentering
Polymyksiner	Colistin	0,03	0,1	0	1		Fermentering
Imidazolderivater	Metronidazol	0,28	0,8	3	1		Syntetisk

Produksjon til beredskap

Det er vanskelig å forutse nøyaktig hvilke virkestoffer det kommer til å være behov for i en fremtidig krise eller være mangel på om 5-10 år. Det har vært flere virkestoff-mangler de siste årene, men ikke alle har ført til reelle mangler som har gått betydelig utover pasienten. I tabell 3.10 er det eksempler på virkestoffmangler hvor det ikke har vært et tilsvarende legemiddel tilgjengelig og heller ikke vært mulig å skaffe tilsvarende legemiddel fra utlandet.

Virkestoffene i tabell 3.10 kan produseres i produksjonsanlegget i Trinn 2 og legemiddelformuleringene kan framstilles i produksjonsanlegget i trinn 1. For beredskapsproduksjon er det ikke tiltenkt at produktet har en markedsføringstillatelse.

Tabell 3.10: Tabellen viser eksempler på legemiddelmangler de siste 3 årene forårsaket av virkestoffmangler hvor tilsvarende legemiddel ikke har vært tilgjengelig. *Et annet lignende antibiotikum i samme ATC-gruppe ble brukt under mangelperioden.

Virkestoff, styrke og administrasjonsform	Mangelperiode
Antibiotika	
*Cefalotin, 2g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske	29.10.2018 – 01.02.2020
*Cefalotin, 1g pulver til injeksjons-/infusjonsvæske	29.10.2018 – 30.09.2020
Andre legemidler	
Ziprasidonhydroklorid, 40 mg hard kapsel	14.10.2021 – 17.12.2021
Vigabatrin, 500 mg tablett, filmdrasjert	07.05.2021 – 19.01.2022
Isosorbidmononitrat, 40 mg depottablett	12.11.2020 – 01.02.2021 & 03.03.2021 – 20.07.2021
Petidin hydroklorid, 50 mg/ml injeksjonsvæske	31.05.2020 – Midlertidig utgått
Diklofenak kalium, 25 mg drasjert tablett	28.09.2020 – 23.11.2020

Kontraktproduksjon

Anlegget skal kunne produsere antibiotika og andre legemidler også gjennom kontraktproduksjon, som er utleie av produksjonskapasitet. Dette vil kunne bidra til kontinuerlig drift, opprettholde relevant kompetanse og kunne bidra til inntekter for anlegget.

Det internasjonale markedet for kontraktproduksjon er i vekst. Markedsanalyser antyder at verdien på markedet var i størrelsesorden 80-120 milliarder dollar i 2021 og at det kan nå 120-180 milliarder dollar innen 2027^{37, 38}. Markedsveksten drives hovedsakelig av økt etterspørsel etter generiske legemidler, økte investeringer i den farmasøytiske industrien og investeringer i avanserte produksjonsteknologi blant produsenter som tilbyr kontraktproduksjon.

I Norge har Curida AS gjennom de senere år lagt ned en betydelig innsats for å etablere seg som kontraktprodusent. De har fra 2018 til 2020 økt sin omsetning fra 45 millioner til 112 millioner kroner³⁹. Omsetningsøkningen kommer ikke utelukkende fra kontraktproduksjon, men også fra salg av råvarer. De har i den senere tid gjort betydelige investeringer i forbindelse med inngåelse av nye kontrakter, og inntjeningen fra inngåtte og nye kontrakter er ventet å gi bedre resultater over de kommende årene.

³⁷ [Pharmaceutical Contract Development Market - Global Forecast to 2026 | MarketsandMarkets](#)

³⁸ [Global pharma contract manufacturing market to value \\$120bn by 2027 \(2021\) | European Pharmaceutical Review](#)

³⁹ [Curida AS - 815146352 - Elverum - Se Regnskap, Roller og mer | Proff](#)

Et annet eksempel som illustrerer leieproduksjon finnes i en intensjonskunngjøring på Doffin datert 22. februar 2022.⁴⁰

"Sykehusapotekene HF (SAHF) har i dag en rammeavtale for leieproduksjonstjenester på sterile lagerprodukter med Fresenius Kabi AS i Halden. Avtalen med Fresenius Kabi AS utløper første halvår 2022. SAHF planlegger nå å inngå en fornyet 4-årig rammeavtale om Leieproduksjonstjenester på sterile lagerprodukter. Sykehusapoteket Oslo, Rikshospitalet er produkteier av produktene. Denne anskaffelsen planlegges gjennomført som en direkteanskaffelse med total verdi på 120 millioner kroner. ekskl. MVA."

Produksjon til udekket behov

Anlegget kan produsere antibiotika og andre legemidler ved langvarige mangler når tilsvarende markedsført produkt ikke kan skaffes. I tillegg er det flere legemiddelformuleringer av antibiotika og andre legemidler som ikke er markedsført i Norge. For hvert enkelt produkt må det avklares med Statens legemiddelverk hvorvidt det kan omsettes uten en spesifikk markedsføringstillatelse.

Statens Legemiddelverk har utarbeidet en liste over legemidler som ønskes på det norske markedet⁴¹. I tabell 3.11 er det en oversikt over legemidler som *kan* være aktuelle å produsere fra denne listen.

Tabell 3.11: Innholdet i tabellen er tatt direkte ut fra Statenslegemiddelverket sin liste "Utlysning av ønskede preparater for å unngå legemiddelmangel".

Dato for utlysning	Virkestoff	Legemiddelform	Aktuelle styrker
30.06.2021	prednisolon	oppløselige tabletter	5-20 mg
30.06.2021	prednisolon	flytende formulering til oral bruk	
30.06.2021	diazepam	injeksjonsvæske	5 mg/ml
01.12.2020	tiamin	injeksjonsvæske	100 mg/ml
01.12.2020	moksifloksacin	tabletter	400 mg
12.11.2020	petidin	injeksjonsvæske, oppløsning	50 mg/ml
18.04.2018	nifedipin	hurtigvirkende tabletter/kapsler	10 mg

Listen fra Statens legemiddelverk beskriver legemidler som det ønskes markedsføringstillatelse på. Det er imidlertid ikke tenkt at anlegget skal produseres produkter med markedsføringstillatelse til et udekket behov. Anlegget kan likevel forsyne disse legemidlene til det norske markedet i påvente av at det kommer kommersielle aktører og søker markedsføringstillatelse. Anlegget kan ha en kontinuerlig produksjon av slike formuleringer dersom behovet er stort nok.

⁴⁰ Intensjonskunngjøring (2021) – Database for offentlige innkjøp | Doffin

⁴¹ Utlysning av ønskede preparater for å unngå legemiddelmangel | Statens legemiddelverk (sist oppdatert: 29.06.2021)

Legemidler det er et udekket behov for, som ikke har en MT, fremstilles etter Apotekloven og Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek, se nærmere omtale i rapporten «Nasjonal legemiddelberedskap-Delrapport: Legemiddelproduksjon».⁴² For spesialisthelsetjenesten skjer det meste av denne tilvirkningen i sykehusapotekene.

Serviceproduksjon AS (SPAS) er et heleid datterselskap av Apotekforeningen⁴³. Selskapets formål er å være et kompetanse- og rådgivningssenter for tilvirkning i apotek. Selskapet skal delta i, utvikle og styrke serviceproduksjonsordningen. Hensikten med serviceproduksjonsordningen er via småskalaproduksjon å dekke gapet mellom det legemiddelindustrien produserer og det som produseres etter den enkelte resept. Serviceproduksjon har produktansvaret for NAF-preparatene (apotekfremstilte legemidler og handelsvarer som er tilgjengelige i norske apotek) på vegne av norske apotek. Produksjonen av NAF preparatene er fordelt på ulike produksjonssteder. Fordelingen mellom produksjonsstedene er gjort etter ulike legemiddelformer.

Serviceproduksjon AS har i perioden 2017-2020 hatt driftsinntekter på mellom 5,5 og 8 millioner kroner⁴⁴. Det er tre ansatte i selskapet.

Kragerø tablettproduksjon AS, som produserer legemidler i tablettform til det norske markedet for Serviceproduksjon AS, har i perioden 2016-2020 hatt en årlig omsetning på mellom 23 og 30 millioner kroner⁴⁵. Selskapet har fire ansatte medarbeidere.

Ås produksjonslab AS, som også inngår i serviceproduksjonsordningen, men som eies av Curida AS, har i perioden 2016 til 2020 hatt salgsinntekter på mellom 23 og 31 millioner. Selskapet har 16 ansatte⁴⁶.

Globale innkjøpsorganisasjoner

Noe av produksjonen kan potensielt omsettes gjennom globale innkjøpsorganisasjoner som Unicef, UNOPS og Det Globale Fondet som kjøper inn antibiotika. Rapportert innkjøp av antibiotika fra de nevnte organisasjonene var som følger:

- UNOPS: \$ 66 000 000 (jan.2019-aug.2021)
- Unicef: \$ 27 000 000 (2020)
- Det Globale Fondet: \$ 14 000 000 (2020)

Omsetning gjennom disse innkjøpsorganisasjonene krever prekvalifisering, som fordrer GMP (good manufacturing practice) sertifisert produksjon. Unicef har forhandlet svært lave priser med de leverandørene de i dag benytter. Forslag til endrede prismodeller generelt for

⁴² Nasjonal legemiddelberedskap-Delrapport: Produksjon | Helsedirektoratet

⁴³ Serviceproduksjonsordningen og NAF-preparatene | Apotekforeningen

⁴⁴ Serviceproduksjon AS - Oslo - Regnskap | Proff

⁴⁵ Kragerø Tablettproduksjon AS - Kragerø - Regnskap | Proff

⁴⁶ Ås Produksjonslab AS - Ås - Regnskap | Proff

antibiotika er beskrevet i kapittel 4 og samarbeid med innkjøpsorganisasjonene er nærmere omtalt i kapittel 5.

3.4.2 Mulig omsetning av penicilliner

Anlegget vil kunne produsere både smalspektrede og mer bredspektrede penicilliner. Tabell 3.12 under viser eksempler på penicilliner dette anlegget *vil kunne* produsere. Det finnes flere penicilliner som kan produseres i anlegget som ikke er med i tabellen.

Tabell 3.12: Tabellen viser antibiotika som kan produseres i anlegget som beskrives i dette kapitelet. DDD (definerte døgndoser) angitt i tabellen er fra 2019.

Virkestoff	Formulering	Bruk og forsyning				Spekter	Produksjon
		DDD/1000 innbyggere/ dag	Mangler 2018-2020	Virkestoff- produsenter i Europa	Markedsførere i Norge	Spekter	Produksjon av virkestoff
Benzylpenicillin	Intravenøs	0,43	3	1	2	Smalt spekter	Fermentering
Fenoksymetylpenicillin	Tabletter	3,37	4	2	2	Smalt spekter	
	Mikstur		10		1		
	Dråper		4		1		
Pivmecillinam	Tabletter	1,62	5	1	2	Smalt spekter	Semi-syntetisk
Dikloksacillin	Kapsler	0,79	7	2	3	Smalt spekter	
Kloksacillin	Intravenøs	0,33	4	4	2	Smalt spekter	
Ampicillin	Intravenøs	0,1	0	7	1	Bredt spekter	
Amoksicillin	Tabletter	0,93	1	5	1	Bredt spekter	
	Kapsler		9		1		
	Dispergerbare tabletter		0		1		
	Mikstur		4		2		
Amoksicillin + klavulansyre	Mikstur	0,05	1	5 + 4	1	Bredt spekter	
Piperacillin + tazobaktam	Intravenøs	0,1	13	2 + 0	2	Bredt spekter	

Omsetning til beredskap

Dette anlegget kan dekke behovet ved legemiddelmangler av lengre varighet, men kun for penicilliner. Eksempler på lengre legemiddelmangler vises i tabell 3.13 under, hvor årsaken har vært virkestoffmangler. Ved slike tilfeller vil et trinn 2 anlegg være nødvendig med mindre virkestoffet er på lager.

Tabell 3.13: Tabellen viser eksempler på virkestoffmangler hvor tilsvarende produkt ikke har vært tilgjengelig. *Mecillinam er et penicillin-antibiotika, men er ikke blant de 2 utvalgte antibiotikaene.

Legemiddel	Mangelperiode
Piperacillin + tazobactam, infusjonsvæske	Høst 2017 – februar 2021
*Mecillinam, injeksjonsvæske	08.02.2021 – 31.01.2023

Produksjon til udekket behov

Anlegget kan produsere penicilliner ved langvarige mangelsituasjoner hvor markedsført produkt ikke kan skaffes i Norge. Noen legemiddelformuleringer av penicilliner er ikke markedsført i Norge. Dette gjelder bl.a. noen miksturer og tabletter i lave styrker særlig tilpasset barn. Anlegget vil også kunne ha en kontinuerlig produksjon av slike formuleringer. I motsetning til det fleksible anlegget er det ingen tilsvarende produksjon for penicilliner i Norge.

Basert på informasjon fra Statens legemiddelverk burde det i dagens situasjon vurderes produksjon av følgende i Norge grunnet fravær av markedsføring, jfr. utlysning av ønskede preparater for å unngå legemiddelmangel⁴⁷;

- Fenoksymetylpenicillin tablett i lav styrke og fenoksymetylpenicillin mikstur er aktuelle produkter som vil være med på å dekke et udekket behov for fenoksymetylpenicillin tilpasset barn.
- Flytende formuleringer til oralt bruk, som mikstur og dråper, av betalaktamase-resistente penicilliner som dikloksacillin, kloksacillin og flukloksacillin) i Norge.

Kontraktproduksjon

Anlegget skal kunne produsere penicilliner gjennom kontraktproduksjon, som er utleie av produksjonskapasitet. Dette vil bidra til kontinuerlig drift, opprettholdelse av relevant kompetanse, og en inntekt for anlegget. Det finnes per i dag ikke et dedikert produksjonsanlegg for penicilliner i Norge, hverken for virkestoff eller ferdige formuleringer.

Globale innkjøpsorganisasjoner

Der hvor tilgang kan være en begrensende faktor for bruk av smalspektrerte penicilliner, særlig utenfor Norden, kan det være aktuelt at noe av produksjonen omsettes gjennom globale innkjøpsorganisasjoner som Unicef, UNOPS og Det Globale Fondet. Disse organisasjonene kjøper også inn antibiotika, deriblant penicilliner. Rapportert verdi knyttet til innkjøp av penicilliner fra de nevnte organisasjonene var:

- UNOPS: \$ 21 000 000 (jan.2019-aug.2021)

⁴⁷ Utlysning av ønskede preparater for å unngå legemiddelmangel | Statens legemiddelverk (sist oppdatert: 29.06.2021)

- Unicef: \$ 14 000 000 (2020)
- Det Globale Fondet: \$ 450 000 (2020)

Omsetning gjennom disse innkjøpsorganisasjonene krever en prekvalifisering som fordrer GMP sertifisert produksjon. Prisene som er oppnåelige til Unicef er svært lave og kan sees i sammenheng med nye prismodeller beskrevet i kapittel 5. Mulig samarbeid med innkjøpsorganisasjonene er nærmere omtalt i kapittel 6.

3.5 Ny regulatorisk kategori for å tilrettelegge for beredskapsproduksjon

Det kan være behov for å opprette en ny regulatorisk kategori for legemidler. En eventuell vurdering av en slik regulatorisk endring må gjøres i lys av europeisk lovgivning og regelverk. Denne kan komme til anvendelse ved langvarige mangelsituasjoner og ved kriser som unntakstilstand, pandemi eller krig der normale forsyningslinjer forstyrres og/eller landegrenser stenges. Dette vil være legemidler som produseres i industriell skala, men der den som produserer legemiddelet (eller gir oppdrag om slik produksjon) ikke innehar noen markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Det antas at det kun er legemidler som ikke er omfattet av patentrettigheter som kan inkluderes i denne kategorien. Følgende må avklares for denne regulatoriske kategorien:

- Produkteierskap
- Produktansvar
- Krav til kvalitet, analyser (f.eks. kreve analyser i henhold til Ph. Eur) og produsent (lokaler, utstyr, personell og prosesser) samt avklaring av hvilket regelverk man skal produsere og frigi legemidlene etter.
- Prisfastsettelse – må ha en mekanisme for dette
- Hvem kan bestemme at produkter i denne regulatoriske kategorien kan produseres og sendes ut på markedet? Legge beslutningsmyndigheten til det operative forumet?
- Skal det være en prioriteringsmatrise der muligheten for å anskaffe det aktuelle legemiddelet i prioriterte kategorier må være fraværende eller utilstrekkelig til å opprettholde nødvendig helsehjelp til befolkningen før kriseproduksjon tillates? F.eks. Legemiddel med MT > Legemiddel med MT i EU/EØS anskaffet via ordningen for registreringsfritak > kriseprodusert legemiddel
- Mekanisme for å regulere/stanse salget når normale forsyningslinjer er gjenopprettet.
- Salg kun i Norge eller også i utlandet? Tilsvarende: vil det være mulig for Norge å kjøpe legemidler som er produsert etter kriseunntaket i andre land som f.eks. Sverige eller Danmark? Det er per nå vanskelig å anskaffe legemidler som er apotekprodusert i utlandet.
- Vurdere om legemidler brukt i veterinærmedisinen også kan inkluderes i denne ordningen.

Det er aktuelt å definere denne kategorien uansett om det er snakk om å produsere ved et eget produksjonsanlegg etablert for formålet eller ved avtale om kontraktproduksjon hos en allerede etablert legemiddelprodusent i Norge (som ikke selv innehar MT for det aktuelle legemiddelet). For legemidler som har lang ledetid fra man planlegger produksjonen og fram til pakningene distribueres til markedet bør det utredes om det også skal åpnes for slik produksjon i normalsituasjonen slik at man faktisk har legemidler å forsyne markedet med når krisen inntreffer. Hjemmelen for å tillate kriseproduksjon må reguleres strengt for ikke å presse ut de kommersielle leverandørene fra markedet, men samtidig fleksibelt nok til at det faktisk kommer legemidler ut til befolkningen når behovet har oppstått.

3.6 Juridiske rammebetingelser

Et anlegg som skissert vil kreve ESAs godkjenning av statsstøtte

Utgangspunktet er at tiltak i trinn 1 og 2 faller inn under reglene om statsstøtte.

Virksomheten må derfor oppfylle vilkår for unntak fra forbudet mot statsstøtte. Det er tre mulige grunnlag for finansiering av hele eller deler av anlegget etter statsstøttereglene. Det er i hjemmel i EØS-avtalen for å støtte til tjenester av allmenn økonomisk betydning, evt. også til forskning, utvikling og innovasjon (F&U&I), og regionalstøtte, forutsatt at tiltaket og støtten oppfyller gitte vilkår. Blant de relevante unntakshjemlene nevnt ovenfor vil det kun være SGEI⁴⁸-regelverket (støtte til tjenester av allmenn økonomisk interesse) som kan hjemle tilstrekkelig finansiering av anlegget.

Trinn 1 og 2 fordrer at staten bidrar til å finansiere et ikke-lønnsomt anlegg, både gjennom investeringsstøtte og gjennom driftsstøtte, deriblant gjennom kjøp av antibiotika til mer enn markedspris. Staten har etter EØS-avtalen artikkel 59 (2)⁴⁹ adgang til å finansiere tjenester av allmenn økonomisk betydning. Med hjemmel i denne artikkelen kan staten fullfinansiere tiltak på trinn 1 og 2 forutsatt at vilkårene for statsstøtte er oppfylt. Denne støtten kan omfatte både investeringsstøtte og driftsstøtte. ESA har lagt til grunn at statene har vid skjønnsadgang for hvilke tjenester staten selv mener å ha allmenn økonomisk interesse.

Vurderingstemaet for om en tjeneste kan falle inn under unntaket for tjenester av allmenn økonomisk interesse er hvorvidt tjenesten ikke ville vært levert av markedet uten tiltaket. Kjernen i vurderingen knytter seg til markedet. Det innebærer at tjenesten som ytes ikke må anses som en alminnelig næringsaktivitet, eller kunne ytes av tjenesteytere i markedet uten tilskudd i ønsket omfang, pris eller kvalitet. I tilfeller der markedet kan levere tjenesten kan den heller ikke karakteriseres som en tjeneste av allmenn økonomisk betydning. De delene av tiltaket som knytter seg til kontraktproduksjon, eller tjenester på markedsmessige vilkår til øvrige aktører, kan derfor være vanskelig å begrunne som tiltak omfattet av SGEI-regelverket.

⁴⁸ Services of General Economic Interest (SGEI) | European Commission

⁴⁹ EØS-avtalen artikkel 59 (konkurranse: offentlige foretak) - TEUV artikkel 106 (2020)

ESA har i sin praksis lagt til grunn at forsyningssikkerhet kan brukes som begrunnelse for å støtte tiltak av allmenn økonomisk interesse.

Ved etablering av tiltakene må staten sikre at ordningen og statsstøtten fyller visse kriterier. Det er ESA som godkjenner tiltak av allmenn økonomisk interesse, og vurderer om de såkalte Altmark-kriteriene er oppfylt:

1. Foretaket må være pålagt en tjeneste av allmenn økonomisk betydning, og disse forpliktelsene må være klart definert.
2. Kriteriene for beregningen av kompensasjonen må være fastlagt på forhånd på en objektiv og gjennomiktig måte.
3. Kompensasjonen må ikke overstige utgiftene til oppfyllelsen av forpliktelsene, hensyntatt eventuelle andre inntekter og en rimelig fortjeneste.
4. Kompensasjonens størrelse må bestemmes enten etter en offentlig anskaffelsesprosedyre eller på grunnlag av en analyse av omkostningene hos et sammenlignbart veldrevet foretak.

Anlegget er å anse som foretak etter kriteriene, uavhengig av (offentlig) eierskap og profittmål. Det betyr at statlig finansiering utgjør statsstøtte etter EØS-avtalen artikkel 61(1).

Før det eventuelt igangsettes notifikasjonsprosess i ESA må det defineres hvordan anlegget skal kompensere for markedssvikt, enten i omfang, pris eller kvalitet. Siden behovet og markedssituasjonen sannsynligvis vil forandre seg over tid, vil det kunne være nødvendig å innføre en form for dynamisk SGEI hvor produksjonsplikten er tilpasset markedssituasjonen etter forhåndsbestemte kriterier for å bestemme type og omfang av produksjon på en slik måte at anlegget ikke yter tjenester som leveres av markedet. Å utarbeide et slikt rammeverk for produksjonen vil være tid-krevende, og ligger utenfor denne mulighetsstudiens mandat.

Dersom anlegget skal yte tjenester med karakter av alminnelig næringsvirksomhet for å holde anlegget varmt, kreves det særskilt begrunnelse for dette, og det er usikkert om slike innslag i driften av anlegget kan begrunnes i SGEI-regelverket, da dette utgjør tjenester som anses som alminnelig næringsaktivitet. For at denne delen av tiltakene skal kunne omfattes av SGEI regelverket må det kunne dokumenteres at utgiftene er en nødvendig forutsetning for tiltaket. Den delen av virksomheten som retter seg mot kontraktproduksjon, og eventuelt salg til internasjonale organisasjoner, må begrenses til kun det som er nødvendig for å sikre aktivitet i anlegget som er nødvendig for å oppnå formålet med anlegget, og kan derfor kun utgjøre en marginal del.

I tiltaket er det videre forutsatt at det skal inngå analyselaboratorium. Det må dokumenteres at slike fasiliteter og kapasitet er en forutsetning for tiltaket, og ikke kan leveres av ordinære leverandører av analysetjenester i markedet.

Forutsatt at vilkårene i SGEI-regelverket anses oppfylt, vil regelverket kunne hjemle støtte til anlegget bestående av følgende komponenter:

- Direkte offentlige tilskudd eller investeringsincentiver
- Kjøp til over markedspris / direkte fra anlegget gjennom det offentlige helsevesenet

Det foreligger på denne bakgrunn et hjemmelsgrunnlag som kan benyttes ved gjennomføring av trinn 1 og 2, forutsatt at tiltakene kan tilstrekkelig dokumenteres, og at de ikke anses å være ordinær næringsvirksomhet. Det er imidlertid ikke rettspraksis i EU/EØS knyttet til direkte sammenlignbare tiltak. Den konkrete utformingen for trinn 1 og 2, må innrettes på en slik måte at SGEI-regelverket kan overholdes. I tillegg vil godkjenningssprosessen være avhengig av dokumentasjon av et detaljert planlagt prosjekt begrunnet i forsyningssikkerhet, og at markedet ikke kan yte tjenesten i samme omfang, pris eller kvalitet.

Godkjenningssprosess med ESA

Dersom staten ønsker å finansiere tiltak i trinn 1 eller 2 må SGEI-regelverket benyttes. Som utgangspunkt starter prosessen med at staten sender en prenotifikasjon til ESA.

Prenotifikasjonsprosessen er ment for å avklare om det er forhold ESA trenger særskilt informasjon om. Prenotifikasjon må inneholde en beskrivelse av tiltaket, og om tiltaket utgjør statsstøtte, og en begrunnelse for hvorfor man anser at tiltaket bør godkjennes.

Videre innebærer det at det må utarbeides en definert SGEI, altså en klar og entydig beskrivelse av plikten man pålegger antibiotika- eller kapasitetsleverandøren. Videre vil en prenotifikasjon som regel si noe om størrelsen av støtten. Det vil også være nødvendig å dokumentere hvorfor det er nødvendig med norsk produksjon i motsetning til EØS-basert produksjon, og hvor mye som kan begrunnes i forsyningssikkerhetshensyn. Her vil vurderinger fra relevante fagmiljøer eller utredninger av tredjeparter som underbygger argumentasjonen kunne være av stor betydning.

Pre-notifikasjonsprosessen avsluttes når ESA har fått avklart alle forhold. Norske myndigheter vil da sende notifikasjonen. Dette dokumentet vil bygge på pre-notifikasjonen, samt beskrive alle ytterligere forhold som er blitt avklart gjennom prosessen. Normalt vil hele godkjenningssprosessen ta ca. seks til tolv måneder fra tidspunktet hvorfra pre-notifikasjonen sendes, til det foreligger et vedtak fra ESA. Det kan tenkes at en prosess knyttet til tiltak i mulighetsstudien vil ta mer tid, da ESA ikke har behandlet lignende saker tidligere, og vil muligens koordinere sin tilnærming med EU-Kommisjonen.

Det er i prosjektperioden gjort to forsøk på å initiere en pre-notifikasjonsprosess mot ESA gjennom Nærings- og fiskeridepartementet med bistand fra advokatselskapet CMS Kluge. Denne prosessen er nærmere beskrevet i vedlegg C – Juridiske vurderinger.

Særskilt om trinn 3

Statsstøtteregelverket vil i utgangspunktet ikke komme til anvendelse dersom trinn 3 utøves på markedsmessige vilkår. Dersom trinn 3 fortsatt skal motta offentlig finansiering

for å sikre forsyningssikkerheten vil SGEI-regelverket være vanskelig å legge til grunn. Det kan imidlertid være adgang til å gi statsstøtte gjennom F&U&I regelverket, og eventuelt som regionalstøtte.

Offentlig innkjøp av antibiotika

Forutsatt at norsk antibiotika produksjon lar seg finansiere med offentlige midler er det en forutsetning for tiltakene at antibiotika fra anlegget kan kjøpes inn av offentlige aktører i helsevesenet. Det er etter EØS-avtalen artikkel 13 adgang til å gjøre unntak fra prinsippene for fri bevegelse for varer av hensyn til menneskers liv og helse. Det er etter unntaksbestemmelsen ikke et tilstrekkelig hensyn å ønske å sikre nasjonal legemiddelproduksjon i seg selv. Leveringssikkerhet for viktige legemidler vil i vurderingen kunne utgjøre et legitimt hensyn. Videre vil nasjonal produksjon være egnet til å oppfylle formålet med å bedre forsyningssikkerheten.

Den mest nærliggende tilnærmingen er at det stilles krav til at det aktuelle legemidlet skal være norskprodusert i offentlige anskaffelser. Et slikt krav vil kunne være lovlig forutsatt at behovet for nasjonal produksjon av slike legemidler er nødvendig for å sikre menneskers liv og helse. I vurderingen av om det er adgang til å knytte krav til at legemidlet skal være norsk produsert vil det være nødvendighetsvilkåret som er mest utfordrende å oppfylle. For å kunne tilfredsstille nødvendighetskravet må det kunne dokumenteres at det er tale om antibiotika det knytter seg store utfordringer med å sikre forsyninger av, og at forsyningssvikten ikke kan avhjelpes gjennom andre tiltak som for eksempel beredskapslagring.

Det vises til vedlegg C – Juridiske vurderinger for ytterligere detaljer om statsstøtteregulativet og det anskaffelsesrettslige rammeverket.

3.7 Positive og negative økonomiske virkninger

3.7.1 Positive virkninger

Økt forsyningssikkerhet av antibiotika til Norge

Etableringen av et fleksibelt småskalaproduksjonsanlegg vil gi grunnlag for å produsere antibiotika og legemidler om det oppstår mangler. Uten mangelsituasjoner vil nytten av et slikt anlegg kun være knyttet til eksistensen av en slik beredskap. Verdien av beredskap kan sammenlignes med verdien av en brannforsikring. Den øker med sannsynligheten for at hendelsen inntreffer, i vårt tilfelle at det oppstår mangler på de antibiotika og andre legemidler anlegget kan produsere. Den øker også med størrelsen på kostnader til alternative legemidler, og med størrelsen på kostnadene ved helsetap som følge av at nødvendige legemidler ikke er tilgjengelig.

Historisk har det de senere år vært observert faktiske mangelsituasjoner. Dette er omtalt i kapittel 2. Legemiddelberedskapen i Norge er styrket de senere år ved etablering av

nasjonale beredskapslager, som er nærmere omtalt i kapittel 2. Men selv med et beredskapslager kan det ikke utelukkes at det på ny kan oppstå mangler.

Ved mangelsituasjoner vil nytten av et fleksibelt produksjonsanlegg tilsvare det helsetap som kan unngås for pasienter som ellers ikke ville fått tilgang til viktige, forskrevne legemidler. Det er identifisert 25 antibiotika som er kjennetegnet ved at det både er knyttet risiko til at det kan oppstå mangler og at det ved en mangelsituasjon kan oppstå negative helseeffekter. Men det er ikke utført beregninger som anslår kostnadene knyttet til mangel for de omtalte legemidlene.

I en posterpresentasjon fra Legemiddelverket på Farmasidagene i 2019⁵⁰, ble kostnadene for legemiddelmangel i Norge anslått til 300 millioner kroner i 2018 og 500 millioner i 2019. Anslagene er usikre, og anses å være forsiktige, særlig knyttet til direkte og indirekte pasientkostnader.

Dersom et legemiddel det er mangel på, kan erstattes av andre kostbare tilgjengelige legemidler, kan likevel et produksjonsanlegg for beredskap ha nytte. Nytt i et slikt tilfelle vil utgjøre differensen mellom kostnadene for å kjøpe det kostbare legemiddelet mot kostnadene ved å produsere det selv.

Tilgang til smalspektret antibiotika

Utstrakt bruk av antibiotika har vist seg å medføre utvikling av resistens. Risikoen for resistens er større når det benyttes bredspektret antibiotika enn når det benyttes antibiotika som er mer målrettet mot en spesifikk bakterie. (smalspektret antibiotika).

Dersom leveranse av smalspektrede penicilliner (eller noen av de andre lite resistensdrivende midlene) skulle opphøre, vil det på noe sikt kunne få store konsekvenser for Norge og de andre nordiske landene. På kort sikt trenger ikke dette føre til et helsetap for enkeltpasienter, da de kan få effektiv behandling med et bredspektret antibiotikum. En gradvis overgang til bruk av mer bredspektrede antibiotika kan føre til en akselererende resistensutvikling også i Norge, med store helsemessige konsekvenser for de mest sårbare pasientene.

Tilgangen på smalspektrede antibiotika er sårbar, men sannsynligheten for mangler anses liten på kort sikt. Med et tilsvarende resonnement som for mangel på legemidler vil eksistensen av et fleksibelt småskalaproduksjonsanlegg ha verdi i form av beredskap. Selv om sannsynligheten for bortfall av smalspektrede antibiotika er liten, kan verdien av beredskap være høy om helsetapet som oppstår ved tiltagende antibiotikaresistens er stor.

En økning i antibiotikaresistens også i Norge, vil i første rekke ramme pasienter med tilstander som har behov for avansert medisinsk behandling og er særlig sårbare ved infeksjoner. Eksempler er transplantasjonspasienter som får immundempende behandling

⁵⁰ Poster Farmasidagene 2019 | Statens legemiddelverk

resten av livet, premature med svært lav fødselsvekt og som har et umodent immunsystem og intensivpasienter der intravenøse tilganger og respirator er inngangsport for infeksjoner. Cellegift som brukes til mange kreftpasienter slår ut infeksjonsforsvaret for en periode og pasienter som gjennomgår større kirurgi får antibiotika forebyggende før operasjonen.

Sårbare pasienter i spesialisthelsetjenesten har større risiko for å få sykehusinfeksjoner i behandlingsforløpet. Hvis disse infeksjonene er forårsaket av bakterier som er resistente, øker sannsynligheten for alvorlige komplikasjoner og også dødelighet. Dette er en realitet i flere land i Europa, for eksempel Hellas og Italia.

I en nylig publisert artikkel publisert i The Lancet er det undersøkt hvilken sykdomsbyrde som ble forårsaket av antibiotikaresistente bakterier i EU og EØS i 2015, målt i antall tilfeller, assosierte dødsfall og DALY⁵¹. Studien indikerte at sykdomsbyrden i totalt omfang tilsvarer den samlede byrden av tilstandene influensa, tuberkulose og HIV. Hellas og Italia har størst sykdomsbyrde som følge av resistens, mens de nordiske land og Estland er minst påvirket.

I en svensk studie fra 2019 har man estimert tilleggskostnader for den svenske helsetjenesten som følge av en økende resistensutvikling til 406 millioner Euro i 2030 og til 1 503 millioner Euro i 2050, henholdsvis en dobling og 4-dobling av utgangsnivået i 2018, dersom dagens utvikling og praksis forblir uendret⁵².

Selv om ikke arbeidsgruppen har forsøkt å anslå en eksakt kostnad for hva en mangel på de mest foretrukne antibiotika vil ha, gir de to studiene en klar indikasjon på at økende resistens mot viktige antibiotika vil ha en betydelig negativ helseeffekt uttrykt i DALY. Det er en rekke pågående initiativer som forsøker å hindre en slik utvikling både internasjonalt og i Norge.

Nytten av den løpende produksjonen i anlegget

I første omgang legges det ikke opp til at den løpende produksjonen i produksjonsanlegget skal omsettes i et marked. Denne verdiskapningen representerer således ingen direkte verdi for Norge. Produksjonen kan avhendes gjennom FN og andre egnede organer til land som ikke selv kan betale for slike legemidler. Men selv om de ikke utgjør en direkte verdi for det norske samfunnet representerer de nytte i form av en velferdsgevinst for de som mottar legemidlene. På samme måte som bistand for øvrig kan dette representere en indirekte nytte for Norge.

Norsk bidrag til europeisk autonomi

EU har de siste årene i økende grad pekt på behovet for å øke EUs strategiske autonomi på viktige næringsområder. 5. mai 2021 la Kommisjonen fram sin oppdaterte industristrategi. Ett kapittel i strategien er viet til EU-industriens strategiske avhengighet av tredjeland, og hvordan dette er en potensiell sårbarhet. Erfaringene fra helseområdet under

⁵¹ Cassini et al. *The Lancet Infectious Diseases*, 2019

⁵² Larsson et al. *The European Journal of Public Health*, 2019

koronapandemien nevnes som et eksempel på dette. En studie Kommisjonen har gjort viser at det mer generelt er på områdene energiintensive industrier (råvarer) og helseøkosystemer (særlig pekes det på virkestoffer til legemidler) EU har utfordringer. Av denne grunn er helse ett av de områdene som vil bli gjenstand for ytterligere analyse i inneværende perioden, med et uttalt mål at EU på sikt skal redusere og forebygge sin strategiske avhengighet på dette området. Dette er målsettinger som også står høyt på agendaen for det franske formannskapet første halvår 2022.

Det er krevende å tallfeste hvilken verdi en eventuell norsk antibiotikaproduksjon kan ha for Europa, men det vil kunne styrke forsyningssikkerheten i regionen og innebærer at Norge tar ansvar for å bidra til Europas legemiddelberedskap og europeisk strategisk autonomi.

3.7.2 Negative virkninger

De negative virkningene består av direkte kostnader knyttet til etablering og drift av antibiotikaproduksjon. Investerings- og driftskostnadene er beskrevet tidligere i kapitlet.

I tillegg oppstår det indirekte kostnader i form av klima og miljøkostnader, samt effektivitetstap i økonomien som følge av finansiering med skatteinntekter. De representerer samfunnsøkonomiske kostnader som ikke vil belastes et budsjett, men likevel være relevante størrelser i et beslutningsgrunnlag for et offentlig tiltak.

Miljøkostnader

Produksjon av antibiotika innebærer flere potensielt negative konsekvenser for klima og miljø⁵³ som det bør tas stilling til før en eventuell etablering av antibiotikaproduksjon på norsk jord. Konsekvensene er knyttet til utslipp av antibiotikaholdig avfall, utslipp av klimagasser og luktplager, hvor førstnevnte vurderes som den viktigste for en miljøpolitisk diskusjon knyttet til norsk produksjon. Antibiotika fra norsk produksjon vil kunne slippes ut i miljøet. Slike utslipp har potensiale til å utrette store miljøskader, og i ytterste konsekvens vil det framskynde utvikling av antibiotikaresistente bakterier i Norge.

Europeiske produksjonsanlegg holder en høy standard, og bruk av såkalt Zero Liquid Discharge-systemer vil minimere risikoen for utslipp. Fra et teknologisk perspektiv er det mulig å unngå alle utslipp av antibiotika fra produksjonen. «Zero liquid discharge» (ZLD) er en håndteringsstrategi for avfallsvann som eliminerer avfallsstoffer i vannet og hvor majoriteten av vannet vil kunne gjenbrukes. ZLD er generelt karakterisert med et høyt energiforbruk og økte driftskostnader. Strengere reguleringer, økte kostnader for avhending av avløpsvann og økt verdi på ferskvann har vært viktige drivkrefter for å gjøre ZLD mer fordelaktig eller til og med nødvendig i produksjonen. Bruken har over de siste årene derfor blitt stadig mer utbredt og spredd seg fra utviklede land i Nord-Amerika og Europa til fremvoksende økonomier som India og Kina.

⁵³ Miljø er nærmere beskrevet i vedlegg F

Kostnadsestimatene for de to omtalte produksjonsanleggene inkluderer Zero Liquid Discharge-systemer. Samtidig vil risikoen for utslipp aldri kunne reduseres til null. Det viser også erfaring fra tidligere antibiotikaproduksjon i Norge og Europa, hvor det er flere rapporterte utslipp av antibiotikaholdig forurensning fra produksjonsanlegg.

Konsekvenser knyttet til klimagassutslipp og luktplager vurderes likevel som så beskjedne at de trolig ikke vil være gjenstand for en videre miljøpolitisk diskusjon ved en eventuell etablering av produksjon.

Offentlige finansieringskostnader

Mange offentlige tiltak dreier seg om fellestjenester som det ofte kan være vanskelig å finansiere i markedet. I slike tilfeller må tiltakene finansieres ved skatter og/eller ved brukerbetaling. Ved etablering av en offentlig finansierte antibiotikaproduksjon i Norge, vil den offentlige pengebruken føre til et effektivitetstap i økonomien. For å beregne den samfunnsøkonomiske kostnaden som følger av dette, må det tas stilling til hvordan finansieringen fordeles mellom privat og offentlig kapital. Finansdepartementets rundskriv R-109/2021 fastsetter hvordan slike kostnader skal håndteres.

Direktoratet for økonomistyring (DFØ) beskriver skattefinansieringskostnad i deres veileder for samfunnsøkonomiske analyser. Ifølge veilederen innebærer skattefinansiering av offentlige tiltak en kostnad for samfunnet som må inkluderes i de samfunnsøkonomiske kostnadene som følger av tiltaket. Skattlegging påvirker bruken av ressurser og kan føre til at det oppstår et effektivitetstap. I tillegg påløper administrative kostnader ved skatteinnkreving. For alle tiltak som finansieres over offentlige budsjetter, skal det derfor inngå en skattefinansieringskostnad i analysen.

Rundskriv R-109/2021 fra Finansdepartementet fastsetter skattefinansieringskostnaden til 20 øre per krone. Grunnlaget for beregning av skattefinansieringskostnaden er tiltakets samlede offentlige finansieringsbehov, det vil si nettovirkningen for offentlige budsjetter. Skattefinansieringskostnaden skal inkluderes i analyser også i tilfeller der tiltak iverksettes innenfor en tildelt ressursramme.

Gjennomføringen av et tiltak kan medføre både direkte og indirekte budsjettvirkninger. Ved etablering av antibiotikaproduksjon kan en se for seg at budsjettvirkningen i første omgang vil være en direkte utgift i form av investeringskostnader. Samtidig vil etableringen over tid kunne påvirke grunnlaget for innkreving av skatter og avgifter. For eksempel vil et tiltak som gir økt verdiskapning i en næring, kunne gi økt skattbart overskudd. Endringen i beskatningsgrunnlaget medfører i neste omgang (indirekte) en endring i skatteinntekten for staten. Som en hovedregel skal man anta at 45 prosent av denne økningen tilfaller offentlig sektor i form av skatter og avgifter. Tilsvarende vil tiltak som gir redusert verdiskapning, medføre en reduksjon i beskatningsgrunnlaget og dermed redusert skatteinntekt. Det kan være vanskelig å anslå presist hvordan et tiltak påvirker skatteinntektene indirekte, og i mange tilfeller kan man se bort fra slike virkninger fordi de uansett vil være marginale i størrelse.

4. Eierskapsmodeller

I mandatet heter det at *mulighetsstudien skal vurdere hvordan norsk produksjon av antibiotika, inkludert produksjon og innkjøp av API, kan etableres, finansieres og organiseres for å styrke legemiddelberedskapen. Videre står det at Mulighetsstudien skal bidra til å avklare både investeringsbehov og mulig fordeling av investeringskostnader mellom aktørene, inkludert mulighet for offentlig-privat samarbeid.* Prosjektgruppen mener, med bakgrunn i denne delen av mandatet, at det er nødvendig å drøfte ulike eierskapsmodeller for et eventuelt produksjonsanlegg for antibiotika i Norge.

Prosjektgruppen har vurdert tre ulike modeller; statlig eierskap, privat eierskap og privat/offentlig eierskap. Dette kapittelet er relatert til en eventuell etablering av et nytt anlegg beskrevet i kapittel 3 og inkluderer ikke vurderinger av mulige modeller hvor eksisterende aktører inkluderes.

4.1 Statlig eierskap

Den vanligste faglige begrunnelsen for offentlig eierskap i selskaper er markedssvikt i produksjonen av fellesgoder og forvaltning av naturlige monopoler. Det offentliges direkte eierskap går imidlertid langt utover selskaper i disse to gruppene. Det offentlige eierskapet er i stor grad historisk begrunnet og bl.a. en følge av industrielle og sektorpolitiske målsettinger, forvaltning av naturressurser, beredskaps- og sikkerhetshensyn, utskillelse av virksomhet fra staten og statlig inngripen ved bankkrisen på 1990-tallet⁵⁴.

Forløpet til statens eierskap i selskaper kan grovt sett deles i tre: næringsvirksomhet initiert av staten, eksisterende næringsvirksomhet overtatt av staten og egenproduksjon av varer og tjenester. Næringsvirksomhet initiert av Staten kan dels være motivert av industriutbygging, men også av hensyn til samfunnssikkerhet og beredskap eller eierskap til naturressurser. De sentrale rammene for statens eierutøvelse, inkludert at selskaper som primært opererer i konkurranse med andre skal drives med mål om avkastning og skille mellom statens rolle som eier og øvrige roller, er videreført av skiftende regjeringer. Styring basert på et mål om høyest mulig avkastning over tid i selskaper som primært opererer i konkurranse med andre bidrar til god bruk av ressursene i det enkelte selskap og at selskapene er lønnsomme, forblir konkurransedyktige og skaper verdier over tid. Dette er en forutsetning for en ansvarlig forvaltning av det norske folks verdier⁵⁵.

Staten kan i teorien eie et produksjonsanlegg for antibiotika som primært opererer i konkurranse med andre eller for å løse statens oppgave med å sikre Norges befolkning tilgang til antibiotika som et ledd i samfunnssikkerhet og beredskap.

⁵⁴ NOU 2015: 1 Produktivitet – grunnlag for vekst og velferd – Produktivitetskommisjonens første rapport. Finansdepartementet

⁵⁵ Meld. St. 8 (2019–2020) - Melding til Stortinget omhandler Statens direkte eierskap i selskaper og bærekraftig verdiskaping. Nærings- og fiskeridepartementet



Figur 4.1: Begrunnelser for statlig eierskap. Kilde: Meld. St. 8 (2019–2020)

Statens oppgaveløsning kan organiseres som en del av staten, og da gjerne som forvaltningsorgan, eller som et selvstendig rettssubjekt, det vil si en form for selskap eller stiftelse, se figur 4.2. Når staten bruker selskapsformen som virkemiddel gir det andre rammer for styringen enn om oppgaven løses av et forvaltningsorgan.



Figur 4.2: Ulike måter for staten å organisere virksomhet, med eksempler.

I et forvaltningsorgan treffes beslutninger på statens vegne, og på statsrådets fullmakt. Statsråden er i utgangspunktet konstitusjonelt og parlamentarisk direkte ansvarlig for alle beslutninger i et forvaltningsorgan. Et selvstendig rettssubjekt har derimot kompetanse til å treffe beslutninger i eget navn og på eget ansvar. Forholdet mellom staten som eier og et selskap følger av lovgivningen for den aktuelle selskapsformen.

Selskaper skiller seg fra forvaltningsorganer også på andre måter. Én forskjell er at selskaper vanligvis vil ha inntekter fra salg av varer eller tjenester i et marked, mens de fleste forvaltningsorganer får størsteparten av sine kostnader dekket av en bevilgning over statsbudsjettet. Når et selskap får inntekter fra staten, er forholdet mellom staten og selskapet organisert som et avtaleforhold eller i form av en oppdragsbestilling fra staten til

selskapet, og ikke et forhold mellom et overordnet og underordnet forvaltningsorgan. En annen forskjell er at et selskap må ha sitt eget kapitalgrunnlag, egenkapital og eventuelt fremmedkapital (lån), som finansierer selskapets eiendeler. Ordinære forvaltningsorganer har ikke egenkapital⁵⁶.

For å sikre tilgang til antibiotika som et ledd i samfunnssikkerhet og beredskap kan det argumenteres for at staten bør eie et produksjonsanlegg for antibiotika. Prosjektgruppen vurderer antibiotikaproduksjon lite egnet som forvaltningsorgan, først og fremst på grunn av størrelsen på kapitalbindingen i et anlegg og kompleksiteten og markedsdynamikken knyttet til driften. Antibiotikaproduksjon organisert som forvaltningsorganer ville måtte få størsteparten av sine kostnader dekket av en bevilgning over statsbudsjettet. Prosjektgruppen anser at dette ikke vil være fornuftig bruk av statens midler.

På bakgrunn av Hermansenutvalgets innstilling⁵⁷ ble flere statlige forvaltningsorganer på 1990- og 2000-tallet gitt økt operasjonell selvstendighet. En rekke statlige forvaltningsbedrifter ble også omdannet til selskaper. Dette skjedde gjerne samtidig med regulatoriske reformer som la til rette for at nye markeder kunne etableres. Eksempler på dette er omdanningen på 1990-tallet av Statskraftverkene til Statkraft og Statnett samt Televerket til Telenor. Staten har også senere omdannet egenproduksjon til selskap, slik som med Entra i 2000 og Mesta i 2003.

Fra 2000-tallet er det gjennomført flere store reformer som har ført til etablering av selskaper der staten har sektorpolitiske mål. Ett eksempel er etableringen av helseforetakene, da staten overtok spesialisthelsetjenesten fra fylkeskommunene og la den inn i selskaper med større operasjonell selvstendighet.

Prosjektgruppen vurderer det mere hensiktsmessig å organisere en eventuell antibiotikaproduksjon som selskap. En begrunnelse for organisering i selskap er ønsket om å gi *større operasjonell, strategisk og finansiell selvstendighet* enn hva som kan oppnås i et forvaltningsorgan.

Selskaper med statlig eierandel er organisert i ulike juridiske selskapsformer, se figur 4.2. Felles for selskapsformene som benyttes for statlig eierskap er blant annet at de bygger på en klar rollefordeling mellom eier og selskapsledelsen bestående av styret og daglig leder og at forvaltningen av selskapet er styrets ansvar⁵⁸. Et annet fellestrekk ved selskapsformene som benyttes for statlig eierskap er at statens ansvar som eier er begrenset til innskutt egenkapital i selskapene, samt at selskapene kan gå konkurs.

⁵⁶ Meld. St. 8 (2019–2020) - Melding til Stortinget omhandler Statens direkte eierskap i selskaper og bærekraftig verdiskaping. Nærings- og fiskeridepartementet.

⁵⁷ NOU 1989: 5 En bedre organisert stat. Forbruker- og administrasjonsdepartementet

⁵⁸ Det er for enkelte av selskapene i lov fastsatt begrensninger i styrets oppgaver og ansvar.

Selskapene som primært opererer i konkurranse med andre er videre underlagt samme lovgiving som selskaper eid av private⁵⁹. Aktuell lovgiving her vil for eksempel være regnskapsloven, revisorloven, konkurranseloven, verdipapirhandelloven, skattelovgivningen og eventuell sektorspesifikk lovgiving. Selskapene som primært ikke opererer i konkurranse med andre er som hovedregel også underlagt slik lovgiving. For enkelte av selskapene kommer også offentliglova og/eller regelverket om offentlige anskaffelser til anvendelse⁶⁰.

Følgende selskapsformer kan benyttes for et heleid statlig selskap⁶¹.

4.1.1 Statsaksjeselskap⁶²

Statsaksjeselskap er aksjeselskap der staten eier alle aksjene, jf. aksjeloven kapittel 20 II. Flertallet av selskapene som er heleid av staten er organisert som statsaksjeselskaper, uavhengig av statens begrunnelse for eierskapet og statens mål som eier. For disse selskapene gjelder de alminnelige reglene i aksjeloven⁶³ med enkelte særregler som fremgår av aksjeloven §§ 20-4 til 20-7, se kapittel 8.3.2 og 8.3.3.

4.1.2 Statsforetak

Statsforetak er organisert ved lov om statsforetak⁶⁴. Statsforetak kan ikke ha andre eiere enn staten. Staten har i dag flere virksomheter organisert etter denne loven. Statsforetakene er i hovedsak regulert på samme måte som statsaksjeselskap, men med noen unntak, se kapittel 8.3.2 og 8.3.3.

4.1.3 Særlovsselskap

Betegnelsen særlovsselskap dekker en liten, uensartet gruppe selskaper som har til felles at de er regulert av en særskilt selskapslov utformet for den enkelte virksomhet⁶⁵. For særlovsselskapene er det, med unntak av for Innovasjon Norge, lovfestet at staten skal være eneste eier. En særskilt form for særlovsselskap er helseforetakene. Spesialisthelsetjenesten er organisert som regionale helseforetak og helseforetak. De førstnevnte kan bare opprettes og eies av staten, mens de sistnevnte, som utøver

⁵⁹Det er enkelte særregler i aksjeloven for statsaksjeselskaper, se kapittel 8.3.2 og kapittel 8.3.3.

⁶⁰Lov av 19. mai 2006 nr. 17 om rett til innsyn i dokument i offentlig verksemd, samt lov av 17. juni 2016 nr. 73 om offentlige anskaffelser § 2, forskrift om offentlige anskaffelser § 1-2 og forskrift om innkjøpsregler i forsyningssektorene § 1-2.

⁶¹ Meld. St. 8 (2019–2020) - Melding til Stortinget omhandler Statens direkte eierskap i selskaper og bærekraftig verdiskaping. Nærings- og fiskeridepartementet.

⁶²I tillegg finnes statsallmennaksjeselskap, som er allmennaksjeselskap der staten eier alle aksjene, jf. allmennaksjeloven kapittel 20 II. Denne selskapsformen benyttes ikke per i dag.

⁶³For enkelte selskaper er det ved lov er fastsatt enkelte avvikende regler, som for Petoro, se lov av 29. november 1996 nr. 72 om petroleumsvirksomhet og Eksportkreditt Norge, se lov av 22. juni 2012 nr. 57 om Eksportkreditt Norge AS.

⁶⁴Statsforetaksloven (1991). Lov om statsforetak (LOV-1991-08-30-71)

⁶⁵Selskaper organisert i medhold av særlover utformet for den enkelte virksomhet er i dag Folketrygdfondet (lov av 29. juni 2007 nr. 44), Norfund (lov av 9. mai 1997 nr. 26), Innovasjon Norge (lov av 19. desember 2003 nr. 130), Norsk Tipping (lov av 28. august 1992 nr. 103 § 3 flg.), Vinmonopolet (lov av 19. juni 1931 nr. 18) og helseforetakene (lov av 15. juni 2001 nr. 93).

helsevirksomhet og støttefunksjoner, bare kan opprettes og eies av de regionale helseforetakene. For særlovselskapene vil det kunne være regler som avviker fra aksjelovens regler om blant annet styrets myndighet i selskapet. Typisk er det for flere av særlovselskapene lagt opp til at konkrete spørsmål skal forelegges eier.

Selskapsformen som ville være mest egnet for staten som eneste eier er etter prosjektgruppens vurdering statsaksjeselskap. Denne selskapsformen danner det beste utgangspunktet, sammenlignet med de andre to alternativene, om selskapet på et senere tidspunkt ønsker å endre selskapsform for å tilrettelegge for å få inn private medeiere.

4.2 Privat eierskap

Privat eide selskap står for all industriell legemiddelproduksjon i Norge med unntak av Curida AS der staten gjennom Investinor⁶⁶ eier 19% og Institutt for Energiteknikk, et statlig institutt som produserer på kontrakt. Privat eierskap preger også den globale legemiddelindustrien, med unntak av i hovedsak Kina og Russland.

4.3 Privat/offentlig eierskap

Statens direkte deleierskap er i Norge i dag betydelig både i antall selskaper og verdier. Verdien av statens eierandeler i selskapene hvor statens mål som eier er høyest mulig avkastning over tid var ved utgangen av 2019 beregnet til 817 milliarder kroner. Av dette utgjorde 677 milliarder kroner statens aksjer på Oslo Børs.

Staten vurderer jevnlig begrunnelser for sitt eierskap og mål som eier i hvert selskap, slik at dette er oppdatert og relevant, samt legger til rette for at staten effektivt kan løse ulike oppgaver eller ivareta ulike behov.

Basert på statens mål som eier og hvorvidt staten har en begrunnelse for eierskapet er selskapene delt inn i tre kategorier. Selskapene som primært opererer i konkurranse med andre er i kategori 1 og 2. Selskapene som primært ikke opererer i konkurranse med andre er i kategori 3.

I kategori 1 inngår selskapene der staten har mål om høyest mulig avkastning over tid og hvor staten ikke lenger har en begrunnelse for eierskapet. Ulike regjeringen har ulike ambisjoner om statens eierskap i disse selskapene.

I kategori 2 inngår selskapene der staten har mål om høyest mulig avkastning over tid, og hvor staten har særskilte begrunnelser for eierskapet. Begrunnelsene for eierskapet i hvert

⁶⁶ Investinor AS er et investeringsselskap heleid av Nærings- og fiskeridepartementet. Sammen med gründere, entreprenører og andre investorer har de ambisjoner om å gjøre utvalgte lovende bedrifter verdensledende. Investinor er en katalysator for de investeringene som kreves i omstillingen til morgendagens næringsliv. Investeringskriteriene deres er tuftet på kunnskap om hva som bidrar til bærekraftig utvikling og lønnsom vekst på lang sikt.

selskap ivaretas gjennom at staten eier en bestemt andel i selskapet og som oftest gjennom bestemmelser i vedtektene.

I kategori 3 inngår selskapene der staten søker mest mulig effektiv oppnåelse av sektorpolitiske mål⁶⁷.

Statens deleierskap i en eventuell produksjon av antibiotika vil kunne sortere under kategori 2 der beredskap og forsyningssikkerhet sammen med avkastning over tid er motivasjonen for eierskapet.

Flere produksjonsbedrifter i Norge opererer under en slik eierskapsmodell. Yara, Equinor, Norsk Hydro og Telenor er noen eksempler. Alle under kategori 2 har selskapsformen Allmennaksjeselskap, ASA⁶⁸.

4.4 Anbefalt eierskapsmodell

Prosjektgruppen har vurdert fordeler og ulemper ved de ulike eierskapsmodellene som oppsummert i tabell 4.1.

Tabell 4.1: Tabellen viser fordeler og ulemper ved forskjellig grad av statlig og privat eierskap.

	Fordeler (fra statlig perspektiv)	Ulemper (fra statlig perspektiv)
Heleid av staten	Staten har full kontroll over drift og utvikling	For lite kommersiell kompetanse og svake incentiver for effektiv drift
Deleid av staten (majoritet)	Kan bidra positivt til å tiltrekke private kommersielle eiere	For lite kommersiell kompetanse og svake incentiver for effektiv drift
Deleid av staten (minoritet)	Kan bidra positivt til å tiltrekke private kommersielle eiere	Staten har mindre kontroll over drift og utvikling
Heleid av private	Høy kommersiell kompetanse og sterke incentiver for effektiv/lønnsom drift	Staten har ingen kontroll over drift og utvikling

Basert på denne vurderingen er det prosjektgruppens anbefaling, gitt beslutning om å etablere et produksjonsanlegg, å etablere en modell der staten i utgangspunktet i trinn 1

⁶⁷ Hva staten eier (2020) Artikkel, Nærings- og fiskeridepartementet

⁶⁸ Meld. St. 8 (2019–2020) - Melding til Stortinget omhandler Statens direkte eierskap i selskaper og bærekraftig verdiskaping. Nærings- og fiskeridepartementet.

(beskrevet i kapittel 3) er heleier, mens man underveis i trinn 1, i trinn 2 og i trinn 3 vurderer å få inn private eiere. Fordeler og ulemper ved eierskapsmodeller bør vurderes løpende.

Statlig deleierskap bør være motivert av to forhold;

- sikre at staten kan bidra til å styre utviklingen av virksomheten for å ivareta beredskapsperspektivet og bidra til å sikre forsyning av antibiotika
- tiltrekke seg privat kapital ved at statlig eierskap kan oppleves som risikoavlastende idet staten er en langsiktig og finansiell solid eier.

Prosjektgruppen mener at et gradvis statlig nedsalg etter en tid i trinn 1, i trinn 2 og 3, til etter hvert minoritetseierskap vil være mest attraktivt for potensielle private investorer som vil oppleve det som viktig at den kommersielle dimensjonen, som staten også vil ha nytte av, best ivaretas av dem. Det bør i utgangspunktet etableres et statsaksjeselskap som etter hvert omdannes til et aksjeselskap eller allmennaksjeselskap for å legge til rette for eventuelle private eiere.

5. Mulige markedsstimulerende tiltak som kan bidra til forsyningssikkerhet

Mulighetsstudiets mandat inkluderer at «*studien skal kartlegge mulighetene for samarbeid med andre nordiske og europeiske land og med relevante internasjonale organisasjoner.*» I dette kapittelet beskrives tiltak med fokus mest på nordisk samarbeid. Tiltakene kan gjennomføres uavhengig av beslutninger rundt produksjonstiltakene. De nordiske landene er blant landene som har lavest forbruk av antibiotika i verden. I tillegg utgjør smalspektrede antibiotika en høy andel av totalforbruket. Disse tiltakene kan bidra til å styrke tilgang til de antibiotika som brukes av de nordiske landene.

Tiltakene medfører ingen direkte investeringer, men vilje til å betale mer for viktige antibiotika. Fordi de ikke medfører investeringer, er det ikke foretatt samfunnsøkonomiske vurderinger knyttet til disse tiltakene. De er relativt til produksjonstiltakene enklere å implementere. Gjennomføring av tiltakene vil kunne bidra til at innføring av produksjonstiltak blir mer bærekraftige.

Tiltak knyttet til markedsmekanismer beskrevet i dette kapittelet bidrar til styrket forsyningssikkerhet av viktige antibiotika. Som tidligere nevnt, har Norge under pandemien bygget opp rullerende beredskapslagre av legemidler både i primær- og spesialisthelsetjenesten. Beredskapslagre er viktige for stabil forsyning under korte - og mellomlange forsyningskriser og har bidratt til at forsyningen har vært stabil de siste to årene på substanser andre land har hatt utfordringer med å skaffe. Rullerende beredskapslager har liten påvirkning på markedsbetingelsene, siden de øker salget av utvalgte legemidler kun én gang, på den første bestillingen og har liten effekt på det totale volumet som selges. Tiltakene i dette kapittelet sikter på å forbedre markedsbetingelsene som kan bidra til å opprettholde et stabilt konkurranselandskap av produsenter.

5.1 Økt betalingsvillighet for sårbare antibiotika i sykehus i Norge og Norden

Legemiddelverket fastsetter maksimal innkjøpspris for apotek for alle markedsførte legemidler og apotekenes avanse er også regulert av myndighetene. For spesialisthelsetjenesten inngår Sykehusinnkjøp avtaler med leverandører for de fleste legemidlene gjennom anbudsprosesser. Sykehusinnkjøp avtaler langt lavere enhetspriser enn maksimal utsalgspris. Rabatten er ofte på mer enn 50% beregnet av maksimalprisen. Samtidig bruker norske sykehus flere antibiotika som brukes lite i andre land enn de nordiske land samt Nederland, som for eksempel smalspektrede penicilliner. Dette skaper et krevende marked for en stabil produksjon og leveranse da markedet er lite og marginene lave.

Sykehusinnkjøp har forsøkt å styrke forutsigbar tilgang til definerte legemidler i spesialisthelsetjenesten gjennom en felles innkjøpsordning med Danmark og Island, hvor anbudskriterier som tilgjengelighet, miljø og nordisk lager vektlegges mer enn pris (se tabell 5.1). I tillegg er det ønskelig med flere vinnere av anbudet på hver substans for å sikre en forutsigbar forsyning og holde flere leverandører i gang med løpende produksjon.

Det har bare vært ett anbud med antibiotika⁶⁹, men enn så lenge virker ordningen etter hensikten. I 2021 ble det godkjent 14 nye norske markedsføringstillatelser for antibiotika, 10 av de nye markedsføringstillatelser gjaldt substanser som inngår på listen over de 25 utvalgte virkestoffene i tabell 2.1. I 2018 ble for eksempel eneste markedsførte formulering av ampicillin trukket fra det norske markedet. Men i 2021 på grunn av den nordiske felles innkjøpsordningen, fikk Norge tilgang til to formuleringer av ampicillin fra to ulike MT-innehavere, én fra Danmark og én fra Ungarn. Det er mulig å videreutvikle denne ordningen for ytterligere å styrke det norske og nordiske markedet. Modellen under viser vektingen ved forrige norske antibiotika-ansbud gjennomført av Sykehusinnkjøp:

Tabell 5.1 Tabellen under viser kriteriene og hvordan de vektes ved Norske antibiotika-ansbud som gjennomføres av Sykehusinnkjøp.

Tildlingskriterier/underkriterier	Vekting
Pris (P)	25,00 %
Brukervennlighet, pakninger og produktspekter (PP)	30,00 %
Leveringssikkerhet: Salg i flere land (LP1)	4,00 %
Leveringssikkerhet: Fellesnordisk pakning (LP2)	1,00 %
Leveringssikkerhet: Lager (LP3)	10,00 %
Miljø på leverandørnivå: Strategi (ML1)	7,50 %
Miljø på leverandørnivå: Risikostyring og Miljørevisjoner (ML2)	7,50 %
Miljø på leverandørnivå: Prosedyrer for Miljørevisjoner (ML3)	7,50 %
Miljø på leverandørnivå: Produksjon og Utslipp (ML4)	7,50 %

Dette tiltaket har fire viktige elementer: (1) å betydelig øke enhetspris ved å betale maksimal utsalgspris fra apotek, det vil si å fjerne alle rabatter for utvalgte antibiotika, (2) å ha lengre avtaleperioder, (3) å sikre minst to MT-innehavere per substans (helst med ulike produsenter), og (4) å belønne leverandører som har norsk lager av enten ferdigprodukter eller halvfabrikata. Dette anses å være mulig innenfor eksisterende lovverk og reguleringer.

Ved å betale maksimal utsalgspris, vil dette utgjøre en dobling eller mer av inntekt, en betydelig forbedring av dagens markedsbetingelser for MT-innehavere.

Industrirepresentanter har bekreftet at dette er attraktivt. Tiltaket kan medføre at eksisterende MT-innehavere blir værende på markedet og/eller nye konkurrenter kommer inn på markedet. Om maksimalprisen anses som for lav, eksisterer det allerede et system hvor MT-innehaver kan søke om prisjustering med bistand fra Sykehusinnkjøp. I tillegg til høyere priser vil lengre avtaleperioder med flere vinnere også kunne bidra til å gjøre det norske og nordiske markedet mere attraktivt - og derigjennom øke forsyningssikkerheten.

Ampicillin, benzylpenicillin, meropenem, piperacillin/tazobactam og vancomycin anses som de mest sårbare substansene i dag. Tabell 5.2 viser dagens norske MT-innehavere for relevante antibiotika. Tabellen synliggjør at enkelte MT-innehavere ikke aktivt markedsfører sine legemidler. For eksempel selger ikke lenger Teva (som kjøpte Actavis/Ratiopharm og

⁶⁹ Inkludert ampicillin, meropenem og gentamicin

ble verdens største leverandør av generika) antibiotika til sykehus i Norge. I tillegg synliggjør tabellen at ferdigvare og virkestoff blir produsert delvis i Europa og delvis i Asia.

*Tabell 5.2 Tabellen nedenfor viser dagens norske MT-innehavere for de relevante antibiotika samt hvor ferdigvare (FV) og virkestoffet (API) blir produsert. Kilder: SLS 12 måneders forbruk normalisert over 2019 og 2020 som var siste tall med nær normalt forbruk i sykehus og SLVs Legemiddelsøk. Det er variasjoner på MT-innehavere på grunn av selskapsfusjoner. For eksempel, har Teva kjøpt Actavis Group, Frost har agentur på Bradex, og Strides Pharma samarbeider med Orifarm. Noen av disse MT-innehavere har sagt opp avtaler med Sykehusinnkjøp men har ikke meldt statusendringer til SLV ennå. * API-produsent kan ikke oppgis fordi det overveies som konfidensielt.*

	Norsk MT-innehaver	FV-produsert	API-produsert	Kostnad netto aup 2019-2020 millioner kroner per 12 måneder
Ampicillin	Stada Nordic Aps Mylan Ireland Limited (ikke i salg)	Europa	*	19
Benzylpenicillin	PanPharma SA Sandoz (ikke i salg) Actavis/Teva (ikke i salg)	Europa	*	10
Meropenem	SUN Pharmaceutical Frost/Bradex S.A. Fresenius Kabi Norge AS	Asia/ Europa	Asia/Europa	8
Piperacillin/ tazobactam	Stragen Nordic AS Fresenius Kabi Norge AS	Europa	Europa	10
Vancomycin	MIP Pharma GmbH Strides Pharma/Orifarm Fresenius Kabi Norge AS (ikke i salg) Pfizer AS (ikke i salg) Xellia Pharmaceuticals (ikke i salg)	Europa/ Asia	Asia	5

Doksosyklin, gentamicin og metronidazol er også ofte brukt i sykehus, men de er blant de mest brukte antibiotika i Europa og verden for øvrig. De har dermed et større og mer forutsigbart marked og inkluderes ikke i tabell 5.2. Dersom tilgjengeligheten til disse antibiotika endrer seg, kan Sykehusinnkjøp ved behov utvide listen av aktuelle antibiotika for dette tiltaket.

Samlet kostnad for de fem virkestoffene som er angitt i tabell 5.2 over, var i 2019 53 millioner kroner netto utsalgspris for apotek for spesialisthelsetjenesten (tallene som brukes er fra før pandemien siden forbruket har gått så kraftig ned de siste to årene at de ikke kan benyttes).

Gitt at maksimalprisen brukes og innføres som fastpris i anbud vil utgiften for helseforetakene for disse produktene omtrent dobles. Dette innebærer at tiltaket gir en merkostnad på i overkant av 50 millioner kroner per år for norske sykehus samlet sett, da Sykehusinnkjøps rabatt anslås til å være minst 50% per i dag.

5.1.1 Nordisk implementering

Siden Norge er i en felles innkjøpsordning for visse antibiotika med Danmark og Island, er det vesentlig at dette tiltaket forankres i de øvrige landene. Sverige har per i dag ikke deltatt

på innkjøpsordningen, grunnet at avtalene for svenske sykehus fremdeles er regionale og ikke nasjonale. Tilgangen til eldre antibiotika er sårbar i alle nordiske land, og det er en felles interesse for å styrke tilgangen, noe som kan gi felles grunnlag for samarbeid, men dette må utvikles. Norge kan også velge å kjøpe visse antibiotika utenfor denne ordningen, noe som er mest realistisk på kort sikt der det ikke finnes felles avtaler å tre inn i.

5.1.2 Hva må gjøres for å iverksette tiltaket

RHFene kan instruere Sykehusinnkjøp, basert på avklaring og beslutning i Helse- og omsorgsdepartementet, til å definere anbudskriterier innenfor en avtalt budsjетtramme, med hovedmål å sikre forutsigbar tilgang til viktige antibiotika. Norske myndigheter må konsultere og bidra til å forankre ordningen hos danske og islandske helsemyndigheter. Nordisk Legemiddel Forum kan også bidra til nordisk forankring og implementering.

Følgende kriterier foreslås for anbudskonkurranse der pris blir fjernet som kriterium og maksimal utsalgspris settes som fast pris:

- Brukervennlighet: 15%
- Fellesnordisk pakning: 25%
- Leverandørlager (inkludert halv-fabrikata lager) utover minimum: 30%
- Miljøkrav: 30%

Tiltaket kan, som prøvd ut i den nordiske anskaffelsen nå sist, bygges ut med å ha to eller flere vinnere (om Sverige også blir med), noe som bidrar til økt leveringssikkerhet. Det kan også stilles krav til lagerhold av virkestoff, noe som ytterligere vil sikre tilgang og ikke minst sikre produksjon av ferdigvare i ekstra store volumer i en krise.

Fordeler	Ulemper
• Bidrar til mer forutsigbar tilgang til foretrukne antibiotika i norske og nordiske sykehus • Gir langvarige positive effekter med mindre avhengighet av enkeltaktører og bruk av markedsmekanismer • Leverandører får bedre vilkår med klare forventninger • Leverandører som har forsynt norsk helsetjeneste i det siste tiåret blir belønnet for forutsigbar tilgang samt tiltrekking av nye leverandører • Belønner god miljøpraksis	• Gir økte kostnader for helseforetak som estimert over, men på et overkommelig nivå • Marked for noen av disse antibiotika kan fremdeles overveies som for lite til å være attraktivt for leverandører, men de andre alternative tiltakene bidrar til å øke lønnsomhet

5.2 Inntektsgaranti

De 25 utvalgte virkestoffene som er omtalt i rapporten har ulike grader av sårbarhet. Flere, for eksempel amoksisillin, amoksisillin/klavulansyre og azitromycin er blant de mest brukte

antibiotika globalt og har dermed sannsynligvis mer robuste forsyningskjeder^{70,71}. Andre, som for eksempel fenoksymetylpenicillin og pivmecillinam, brukes nesten kun i nordiske land⁷² og er derfor sårbare, særlig barneformuleringer som omfatter en liten del av et allerede lite marked. På grunn av manglende lønnsomhet har norske barn mistet tilgang til viktige formuleringer (se kapittel 2.6 om formuleringer til barn).

I de siste årene har det vært økt internasjonalt fokus på at antibiotika trenger nye refusjonsmodeller, modeller som betaler for tilgang og innovasjon istedenfor kun enhetssalg. Dette gjelder særlig nye antibiotika, som skal brukes lite, men også eldre antibiotika som brukes sjeldent.

Nye økonomiske modeller blir testet. Én ny modell er en inntektsgaranti, brukt i Sverige for å sikre tilgang til viktige, men sjeldent brukte nye antibiotika (se figur 5.1)⁷³. Fem antibiotika⁷⁴ har kvalifisert for ordningen, alle nylig godkjent av European Medicines Agency (EMA). Et av dem er et eldre antibiotikum, fosfomycin, som nylig har blitt vurdert av EMA. Alle behandler resistente infeksjoner mot WHO's prioriterte patogener. Alle forventes å bli brukt svært sjelden i Sverige, gitt Sveriges lave nivå av antibiotikaresistens. Som en del av ordningen forplikter leverandører seg til å holde et svensk lager⁷⁵ og levere antibiotika neste arbeidsdag etter bestilling. Sverige garanterer en årlig inntekt på 4 millioner kroner per antibiotikum, som er betydelig høyere enn årlig salgsprognose for legemiddelet i Sverige. Innkjøp og refusjon av disse antibiotika går som normalt. Status gjøres opp for avtalte perioder og differansen mellom salg og garantisum betales ut fra en separat statlig finansieringskilde. Om salget overstiger 4 millioner kroner, holder innehaveren av markedsføringstillatelsen overskuddet og blir betalt en bonus for tilgjengeligheten. Formålet er at inntektsgarantien gir en høyere og mer forutsigbar belønning enn hva inntekter basert på omsetning til gitte enhetspriser gir. På grunn av inntektsgarantien har Sverige nå den nest beste tilgang til nye antibiotika i Europa (etter Storbritannia).⁷⁶

⁷⁰ Browne et al. *The Lancet*, 2021

⁷¹ Adriaenssens et al. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2021

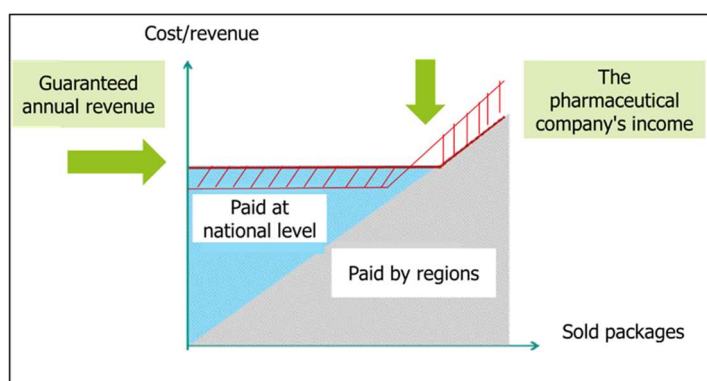
⁷² Bruyndonckx et al. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2021

⁷³ Tillgänglighet till medicinskt viktiga antibiotika | Folkhälsomyndigheten (sist oppdatert 04.05.2022)

⁷⁴ Ceftolozan/tazobactam, imipenem/cilastatin/relebactam, cefiderocol, meropenem/vaborbactam, fosfomycin

⁷⁵ Lager må holde den høyere av enten (1) tidligere kvartals salg ganger to eller (2) to ukers estimert bruk.

⁷⁶ Outtersen et al. *Clinical Infectious Diseases*, 2021



Figur 5.1: Sveriges inntektsgaranti for nye antibiotika, kilde: Folkhälsomyndigheten

Denne ordningen kunne tilpasses til norske og nordiske behov. Istedenfor for fokus på nye antibiotika kunne garantien sikre tilgang til generiske antibiotika som er spesielt sårbare, som barneformuleringer og utvalgte antibiotika til primærhelsetjenesten. Forutsigbar tilgang til barneformuleringer av smalspektrede penicilliner er et anerkjent problem i Danmark⁷⁷, Sverige⁷⁸, og sannsynligvis Nederland. Dermed er det muligheter for nordisk/europeisk samarbeid.

Aktuelle antibiotika i barneformuleringer inkluderes i tabell 5.3. To av dem er ikke tilgjengelig i Norden per januar 2022. 11 av 13 er penicilliner, noe som kan gi gunstige synergier for leverandørene. Kun tre av de 13 hadde salg over 1 million kroner i 2021: amokisillin 100 mg/ml, fenoksymetylpenicillin 50 mg/ml, og kloksacillin 1g.

Tabell 5.3: Tabellen viser eksempler på antibiotika i formuleringer som er egnet til barn og relevante for en inntektsgaranti-ordning.

	MT-innehaver	FV-produsert (Norge)	Norsk volum 2021	Norsk salg 2021(maks aip) (millioner kroner)
Amokisillin 50 mg/ml mikstur	Viatris (SV, DA) 2care4 Generics (SV)	Europa	3 200	0,1
Amokisillin 100 mg/ml	Viatris (SV) Sandoz (NO, SV) 2care4 Generics (NO, SV)	Europa	22 000	1,7
Benzylpenicillin 600mg	Panpharma (NO, SV,DA)	Europa	1 600	0,1
Erytromycin 40 mg/ml	Amdipharm (NO, DA)	Europa	4 100	0,2
Erytromycin 100 mg/ml	Amdipharm (NO, DA) Viatris (NO, SV)	Europa	7 000	0,7
Fenoksymetylpenicillin 50 mg/ml	EQL Pharma (SV, DA) Viatris (NO, SV, DA) Takeda (DA) 2care4 Generics (SV)	Europa	45 500	3,3
Fenoksymetylpenicillin 100 mg/ml	EQL Pharma (SV, DA) Viatris (SV) 2care4 Generics (SV, DA)	i/a	0	0,0
Fenoksymetylpenicillin 250 mg/ml	EQL Pharma (SV, DA) Viatris (SV)	Europa	1 000	0,1
Fenoksymetylpenicillin 165 mg	(ingen)	i/a	0	0,0
Flukloxacillin 50 mg/ml	Viatris (SV)	i/a	300	0,1

⁷⁷ Leveringsstop skyld i fald i brug af antibiotika til børn (2015) | Dagens Medicin DK

⁷⁸ Osäker tillgång på antibiotika för barn (2021) | LäkemedelsVärlden (sist oppdatert 24.05.2021)

Flukloxacillin 125 mg	Viatis (SV)	i/a	0	0,0
Kloksacillin 1g	Macure Pharma (DA) Viatis (SV) Navamedic (NO) Stragen (NO, SV)	Europa	7 000	1,1
Pivmecillinam flytende	(ingen)	i/a	0	0,0

I tillegg finnes sårbare formuleringer til voksne mest brukt i primærhelsetjenesten som også er godt egnet til inntektsgaranti. Disse inkluderer fenoksymetylpenicillin, erytromycin, pivmecillinam og kanskje nitrofurantoin, listen over substanser kan utvides ved behov. Tabell 5.4 viser dagens MT-innehavere for de relevante antibiotika.

*Tabell 5.4: Tabellen viser formuleringer, egnet til voksne, mest brukt i primærhelsetjenesten som egner seg til inntektsgaranti. Kilder: Sykehusinnkjøp og SLVs Legemiddelsøk. Det er variasjoner på MT-innehavere på grunn av selskapsfusjoner. For eksempel, har Teva kjøpt Actavis Group, Frost har agentur for Bradex, og Strides Pharma samarbeider med Orifarm. Det er viktig til å inkludere den informasjonen for å sammenligne de nordiske MT-innehavere (seinere i rapporten). Noen av disse MT-innehavere har sagt opp avtaler med Sykehusinnkjøp men har ikke meldt statusendringer til SLV ennå. *Estimert grossistmargin på 10%. ** API-produzent kan ikke oppgis fordi det overveies som konfidensiell. Volumet er usikkert også her da de siste par årene ikke har vært normale.*

	MT-innehaver	FV-produsert	API-produsert	Kostnad maks aip 2021 millioner kr	Estimert kostnad maks gip* millioner kr
Fenoksymetylpenicillin	Teva/Actavis Group PTC Viatis AS	Europa	**	23	20
Erytromycin	Viatis Amdipharm LTD Panpharma Viatis/Meda	Europa	**	5	4,5
Nitrofurantoin	Viatis/Meda	Europa	**	2,5	2,25
Pivmecillinam	Orion Pharma Corp Karo Pharma AB	Europa/Asia	**	26	23

Inntektsgaranti kan innføres i ulike former. MT-innehavere kan få en inntektsgaranti per formulering, eller garantien kan gis til MT-innehavere som markedsfører flere av de utvalgte antibiotika. Sverige har sett på korrelasjon mellom salg og avregistrering av markedsføringstillatelse. De fant en klar økning i risiko for at produktet forsvinner dersom salgsværdien er under 1 million kroner (AIP), hvor risikoen gradvis øker jo lavere inntekten er.⁷⁹ Dette indikerer at 1 million kroner per år kan være en terskelverdi for inntektsgaranti.

Etter prosjektgruppens vurdering er det enkleste designet ved innføring av en inntektsgaranti å gruppere utvalgte antibiotika i to kategorier; 1 veldig lite og 2. moderat brukt som vist i tabell 5.5. For den første gruppen foreslås en inntektsgaranti på 1 million

⁷⁹ Tillgänglighet till antibiotika Delrapport 2: Ekonomiska ersättningsmodeller för nya antibiotika samt äldre förskrivningsantibiotika (2017) | Tandvårds- och Läkemedelsförmansverket

kroner hvert år. Størrelsen på garantien for den andre gruppen kan vurderes nærmere, målet kan være at MT-innehavere får en inntektsgaranti tilsvarende 100% av årlig salg angitt i maksimal AIP.

Tabell 5.5: Oversikt over kategoriene

Kategori	Kvalifikasjon (eksempel på inndeling)	Årlig inntektsgaranti	Antall vinnere
1	=< 5 000 enhetssalg i et utvalgt år	1 million kroner	En MT-innehavere
2	> 5 000 enhetssalg i et utvalgt år	100% av maksimal innkjøpspris for apotek av et utvalgt år	To MT-innehavere

Basert på tallene i tabell 5.3 og 5.4, kunne en inntektsgaranti på 1 million kroner per antibiotikum per år bli gitt til ni barneformuleringer og til fem grupper av antibiotika til voksne. Et detaljert kostnadsoverslag er ikke mulig på nåværende tidspunkt, men må vurderes nærmere i samarbeid med det kliniske miljøet og de øvrige nordiske land.

Prosjektgruppen estimerer at dersom Norge inngår inntektsgarantier for ca. 65-70 millioner kroner hvert år som vil dette kunne gi norske pasienter tilgang til 7 barneformuleringer som er utilgjengelig i dag, og mer forutsigbar tilgang til viktige antibiotika for voksne. De fleste av disse formuleringene er smalspektrerte antibiotika. Inntektsgarantiene medfører en ekstra offentlig kostnad på ca. 35-40 millioner kroner. Dette er grove beregninger siden tilgang til informasjon om for eksempel priser er begrenset. Det forutsettes at nordisk harmonisering (se 5.4) vil gi flere MT-innehavere per antibiotikum bortsett fra de veldig lite brukte barneformuleringene. Per i dag er det ikke to eller flere aktive MT-innehavere for ulike styrker av erytromycin, fenoksymetylpenicillin og nitrofurantoin. Dersom Norge bestemmer å belønne uavhengige forsyningskjeder (dvs., MT-innehavere som bruker forskjellige kilder av virkestoff), ville det kunne gi økte kostnader. Oversikt over virkestoffprodusenter er ikke tilgjengelig.

Forutsigbar inntjening er viktig. Derfor bør en kontraktperiode være lang, for eksempel 4 år med mulighet for 2 års forlengelse. Ordningen bør omfatte gratis anerkjenning av dansk, svensk, og andre utvalgte lands markedsføringstillatelse. Mulige kriterier for anbudskonkurranse kan være:

- Brukervennlighet: 15%
- Felles nordisk pakning: 25%
- Leverandørlager (inkludert halv fabrikkerte lager) utover minimum: 30%
- Miljøkrav: 30%

Ved å endre inntjeningen, slik at disse formuleringene som et minimum er marginalt lønnsomme, kan det lede til bedret tilgang også utenfor Norge siden produsenter kan lage større batcher som kan markedsføres i flere land. Norge kunne inngå inntektsgaranti alene, men det vil være mer effektivt om Norge samarbeider med Danmark, Sverige, og andre interesserte land. Det vil kunne skape bedre forsyningssikkerhet med flere MT-innehavere.

Hvert lands inntektsgaranti per formulering trenger ikke være det samme beløpet, men det vil være fordelaktig å ha tilsvarende kontrakter og forhandlingsprosesser.

5.2.1 Viktige forutsetninger

Sverige tilpasset sin modell til eksisterende lover. Ingen lovendringer trengtes. I tillegg ble modellen vurdert av EU til å ikke medføre noen ulovlig statsstøtte. En juridisk gjennomgang må gjøres for å sikre at en norsk/nordisk modell er i tråd med gjeldende regelverk, men det er sannsynlig, gitt Sveriges erfaring og at Norge allerede har en lignende ordning med årlige forsikringsbetalinger med hensyn til pandemiske influensavaksiner.

Barneformuleringer og sårbare formuleringer til voksne er egnet som en god test av inntektsgarantien, men det er flere antibiotika med lite markedspotensial som også kunne inkluderes, inkludert nye antibiotika virkestoffer.

5.2.2 Hva må gjøres for å iverksette tiltaket

Om det er ønskelig å gå videre med en inntektsgaranti for utvalgte antibiotika må følgende gjøres:

- Antibiotikasenteret for primærmedisin (ASP) og Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (KAS) må bekrefte listen av aktuelle antibiotika. Det første steg vil være å vurdere om det er flere formuleringer som vurderes som viktige og som ikke allerede er inkludert i Sveriges vurdering. Folkehelsemyndighet i Sverige vurderte medisinsk verdi for svensk helsevesen og tilgjengelighetsrisiko alle antibiotika⁸⁰ (se kapittel 2.2 om barneformuleringer.)
- Salgsvolum og –beløp må dokumenteres fra 2018 til i dag (siden salg av antibiotika gikk ned i løpet av covid-19) av Sykehusinnkjøp og FHI.
- Norske myndigheter må konsultere med Danmark, Finland, Island, Nederland, og Sverige for å undersøke interesse for å bli med på ordningen. Andre land som Belgia, Frankrike, og Storbritannia kan også være interessert. Nordisk Legemiddel Forum kan også bidra til nordiske forankring og implementering.
- En aktør (som for eksempel Sykehusinnkjøp) må få i oppdrag å designe og implementere pilotstudien innen gitt budsjetttramme, med juridisk godkjenning av modellen.
- Legemiddelverket må anerkjenne andre lands markedsføringstillatelser uten at gebyr kreves.

⁸⁰ Folkhälsomyndighetens sammanvägda bedömning av det medicinska värdet för svensk sjukvård av antibiotika med tillgänglighetsrisk | Folkhälsomyndigheten (sist oppdatert 10.03.2022)

Fordele	Ulemper
- Gir forutsigbar tilgang til utvalgte antibiotika - Gir langvarige positive effekter med mindre avhengighet av enkeltaktører og bruk av markedsmekanismer - Leverandører får bedre vilkår med klare forventninger - Leverandører som har forsynt norske helsevesen i det siste tiårene blir belønnet for forutsigbar tilgang og nye leverandører tiltrekkes - Miljøvennlig produksjon insentiveres - Kan også belønne uavhengige produsenter	- Gir økte kostnader for helseforetak som estimert over, men på et overkommelig nivå - Markedet for noen av disse antibiotika kan fremdeles vurderes som for lite til å være attraktivt for produsenter, derfor er det viktig å få et felles nordisk initiativ

5.3 Harmonisering av regelverk i Norden

Norge og Sverige bruker hovedsakelig smalspektrede antibiotika. Smalspektret antibiotika er normalt gamle og markedsført nasjonalt istedenfor regionalt, noe som gjør at det er forskjeller i styrker og pakningsstørrelser mellom markedene. For eksempel, finnes en barneformulering av fenoksymetylpenicillin i Norge som 165 mg tablett mens Sverige har 250 mg tablett. Benzylpenicillin selges i hetteglass inneholdende 1,2 g i Norge mens Sverige har både 1 g og 1,2 g. Små ulikheter i styrker og pakningsstørrelser gjør markeder enda mindre og mer sårbare.

Et strakstiltak kan være å permanent godkjenne bruk av utenlandsk pakning, inkludert elektronisk pakningsvedlegg, i mangelsituasjoner. Per i dag kan Statens legemiddelverk gi en midlertidig tillatelse for salg og bruk av utenlandske pakninger i en mangelsituasjon⁸¹. Dette tiltaket kan gjøres permanent uten økt kostnad for betaler og bidrar til sikrere legemiddelforsyning for både spesialist- og primærhelsetjenesten.

For alle de 25 utvalgte antibiotika virkestoffene vil nordisk harmonisering for å kvitte seg med små og uvesentlige variasjoner som videre fragmenterer markedet være fordelaktig.

5.3.1 Viktige forutsetninger

Dette tiltaket vil kreve lovendringer. Det er viktig å få tilbakemelding fra dansk og svensk MT-innehavere for å sikre at kravene som tilhører markedsføringstillatelse ikke blir for tyngende for dem. For eksempel, legemiddelfirma er pålagt å ha gode system for å samle inn, behandle og lagre bivirkningsmeldinger. I tillegg må det sikres at helsepersonell og pasienter har tilgang til pakningsvedlegg på et språk som de kan lese og forstå. Norske pakningsvedlegg er tilgjengelig online nå på Legemiddelverkets webside og bør fortsette å være tilgjengelig elektronisk.

⁸¹ Legemiddelmangel: Årsaker og tiltak | Statens legemiddelverk (sist oppdatert 05.02.2020)

5.3.2 Hva må gjøres for å iverksette tiltaket?

Det bør vurderes å etablere kontakt med andre lands myndigheter for å fremme et forslag om harmonisering. Det kan gjennomføres tiltak om permanent bruk av utenlandspakning, ved forskriftsendring. Nordisk Legemiddel Forum kan også bidra til nordiske forankring og implementering.

Fordeler	Ulemper
Gjør det lettere og billigere til å tjene det nordiske markedet Kvitte seg med små og uvesentlige variasjoner som videre fragmenteres marked	Må endre lovverk

5.4 Økt etterspørsel av smalspektrede antibiotika

Mange land har gitt opp å bruke smalspektrede, eldre antibiotika selv om de trygt kunne vært brukt på noen infeksjoner. Pivmecillinam er et godt eksempel på et «glemt» antibiotikum som ble markedsført på 1970-tallet, er et relativt smalspektret urinveisantibiotikum som brukes mye i skandinaviske land og som dermed erstatter mer bredspektrede alternativer. Selv om det er brukt mye i skandinaviske land og ser ut å være mindre resistens-drivende, er pivmecillinam ikke inkludert i WHO's Essential Medicines List og lite brukt i andre land. Det er manglende dokumentasjon som dokumenterer at pivmecillinam er et trygt valg for urinveisinfeksjoner. Det betyr at pivmecillinam ikke blir inkludert i retningslinjer for behandling med antibiotika.

Selv om produsenter har insentiver for å genere evidens som trengs for å oppdatere antibiotika retningslinjer og derfor øker globale salg, skjer det ikke. De generiske selskapene har for lave marginer til å påta seg evidensgjennomgang og -generering.

Om nordiske land ønsker å dokumentere for andre land at eldre smalspektrede antibiotika trygt kan brukes istedenfor bredspektrede alternativer, må de selv samle og/eller genere evidens. Dette vil være nødvendig for alle smalspektrede penicilliner (benzylpenicillin, fenoksymetylpenicillin, kloksacillin, pivmecillinam og mecillinam) og andre eldre antibiotika som cefalotin og erytromycin. Sverige har igangsatt randomiserte kliniske studier der det finnes kjente kunnskapshull gjennom det tverrfaglige samarbeidet PLATINEA⁸², men mer omfattende finansiering er nødvendig.

Et første steg kan være å utarbeide en systematisk oversikt over kunnskapshull for smalspektrede penicilliner. Dette kunne gjøres i samarbeid med PLATINEA i Sverige samt andre interesserte land. Formålet med dette arbeidet er å dokumentere hvor de ulike antibiotika mangler evidens og hvilke typer evidens som er nødvendig for å få dem inkludert

⁸² PLATtform för INnovation av Existerande Antibiotika

i retningslinjer for behandling med antibiotika samt Verdens helseorganisasjons «Essential Medicines List». Det vil også være fordelaktig til å samarbeide med EMA som har en prosess for å oppdatere produktinformasjon til eldre, smalspektrede antibiotika. Denne prosessen har stoppet opp under covid-19 og trengs å sette i gang igjen.

Oppdrag kan gis til FHI og SLV i samarbeid med ASP og KAS. Det er vanskelig å estimere kostnaden fordi de spesifikke kunnskapshullene ikke har blitt definert. Prosjektgruppen anslår at kostnader for å dokumentere kunnskapshullene til smalspektrede penicilliner kan ligge i størrelsesorden 3-5 millioner kroner⁸³. Kliniske forsøk er mer kostbare og kan ikke estimeres uten en gjennomarbeidet protokoll. Det vil være fordelaktig om alle nordiske land kan bidra til evidensgjennomgang og –generering, inkludert finansiering (dvs., ytterlige finansiering fra Danmark, Finland, Island, og Sverige).

Fordeler	Ulemper
Norge vil utarbeide en oversikt over ulike kliniske forsøk som trengs og dermed ha et godt grunnlag for videre arbeid. Grunnlaget blir viktig ikke bare for Norge, men globalt.	Ingen

⁸³ Estimert med 1-2 fulltidsansatt hos FHI for ett år og én 25%-50% ansatt hos ASP, KAS, og SLV.

5.5 Oppsummering av de foreslåtte tiltakene

Tabell 5.6: Tiltak for å styrke markedene til utvalgte viktige antibiotika

Tiltak	Tiltak navn	Utvalgte antibiotika	Estimert ytterligere kostnad	Tidslinje
5.1	Fast betaling av maksimal utsalgspris fra apotek gjennom anbud for utvalgte antibiotika til bruk i spesialist-helsetjenesten	Ampicillin, benzylpenicillin, meropenem, piperacillin/tazobactam og vancomycin	50-60 millioner kroner per år	Neste anbud vil ha oppstart 1. februar 2025 Oppstart: 2025
5.2	Inntektsgaranti for utvalgte antibiotika, inklusiv barneformuleringer	Amoksicillin, benzylpenicillin, erytromycin, fenoksymetylpenicillin, flukloksacillin, kloksacillin, pivmecillinam, nitrofurantoin	35-40 millioner kroner per år	1-2 år for å etablere nordisk samarbeid, bli enig om detaljer, og sette ut til anbud Oppstart: 2024
5.3	Nordisk harmonisering av styrker, pakningsstørrelse, og merking	Alle	Administrative kostnader ved oppstart	2-3 år for å etablere nordisk samarbeid og endre lovverk Oppstart: 2024
5.4	Systematisk oversikt over kunnskapshullene rundt å ta i bruk smalspektrede penicilliner	Benzylpenicillin, fenoksymetylpenicillin, kloksacillin, pivmecillinam, mecillinam	3-5 millioner kroner (én gang)	Kan starte så snart som finansiering er klar Oppstart: 2022

6. Internasjonale prosesser og Initiativer

Tilgang til antibiotika og økende forekomst av antibiotika-resistens er ikke særnorske utfordringer, men også utfordringer i Norden, Europa og globalt. De krever overordnede og koordinerte handlinger og tiltak.⁸⁴ Det ville vært naturlig å innlede dette kapittelet med en beskrivelse av muligheter for samarbeid med våre nærmeste naboland, de nordiske landene. Pågående prosesser i Europa i regi av EU relatert til legemiddelberedskap og kontroll på viktige verdikjeder, såkalt strategisk europeisk autonomi, gjør derimot at det innledes med denne delen av mulighetsstudien med å beskrive europeiske prosesser og initiativ som kan danne grunnlaget for samarbeid – og Norges potensielle bidrag til europeisk autonomi.

6.1 Europa

6.1.1 EU-kommisjonens industristrategi⁸⁵

EU har de siste årene i økende grad pekt på behovet for å øke *EUs strategiske autonomi* på viktige næringsområder. 5. mai 2021 la Kommisjonen fram sin oppdaterte industristrategi. Et kapittel i strategien er viet til EU-industriens strategiske avhengighet av tredjeland, og hvordan dette er en potensiell sårbarhet. Erfaringene fra helseområdet under koronapandemien nevnes som eksempel, og en studie Kommisjonen har gjort viser at det mer generelt er på områdene energiintensive industrier (råvarer) og helseøkosystemer (særlig pekes det på virkestoffer til legemidler) EU har utfordringer. Av denne grunn er helse ett av de områdene som er gjenstand for ytterligere analyse i inneværende periode, med et uttalt mål at EU på sikt skal redusere og forebygge sin strategiske avhengighet på dette området. Dette er målsettinger som også står høyt på agendaen for det franske formannskapet første halvår 2022.

Aktuelle tiltak det pekes på i strategien er å sikre flere leverandører (diversifisert produksjon), lageroppbygging med videre. Det understrekes at det vil være aktuelt med en kombinasjon av ulike tiltak tilpasset den enkelte sektor. Med denne vektleggingen av legemidler (herunder antibiotika) anerkjennes sårbarhet i legemiddelforsyning som et nøkkelområde å prioritere for Kommisjonen framover.

6.1.2 EU-kommisjonens legemiddelstrategi

I EUs legemiddelstrategi, som ble lagt fram i november 2020 defineres fire hovedmål⁸⁶:

1. sikre tilgang til rimelige legemidler for pasienter, og imøtekomme uoppfylte medisinske behov (for eksempel innen antimikrobiell resistens og sjeldne sykdommer)
2. støtte konkurranseevne, innovasjon og bærekraft i EUs farmasøytiske industri og utvikling av trygge, effektive og grønnere legemidler av høy kvalitet

⁸⁴ Shafiq et al. *British Medical Journal*, 2021 - Shortage of essential antimicrobials: a major challenge to global health security

⁸⁵ Mye av teksten om Europa er basert på rapport fra Råd for helse og mattrygghet ved den norske delegasjonen til EU

⁸⁶ A pharmaceutical strategy for Europe (2020) | European Commission Public Health

3. styrke kriseberedskap og beredskapsrespons, diversifiserte og sikre forsyningskjeder, adressere mangel på medisiner
4. sikre en sterk EU-stemme i verden ved å fremme et høyt nivå av kvalitets-, effektivitets- og sikkerhetsstandarder

Kommisjonen beskriver flere initiativer rettet mot så vel forebygging av mangelsituasjoner så vel som spesifikt for antibiotika.

6.1.3 Studier om årsakene til at mangelsituasjoner oppstår

Som ledd i oppfølgingen av legemiddelstrategien vil Kommisjonen initiere studier som går grundig inn i årsakene til at mangelsituasjoner oppstår. Antibiotika vil være en viktig produktgruppe å se spesielt på i denne forbindelsen. Et såkalt *Staff working document* som drøfter EUs avhengighet av tredjeland for tilførselen av virkestoff (API) ble lagt fram 5. mai 2021⁸⁷. Her framgår det at Kina er viktigste leverandør av virkestoff til generiske legemidler, herunder antibiotika. Denne tematikken var et hovedtema i Kommisjonens «struktureerte dialog» med legemiddelindustrien, som ble startet opp våren 2021. Dialogmøtene er nå avsluttet, og Kommisjonen forbereder våren 2022 en oppsummering av de viktigste funnene.

Legemiddelstrategien inneholder en "pull"-mekanisme for nye antibiotika for å gi produsenter av antibiotika forutsigbar avkastning. Ideen er å bruke offentlig-private partnerskap og offentlige midler til å spre risikoen og hjelpe små selskaper. Dette i en erkjennelse av at forretningsmodellen for legemidler fungerer dårlig for utvikling av nye antibiotika.

Ifølge Kommisjonen er det primært for nye antibiotika man så langt har sett for seg å initiere prosjekter med pull-mekanismer, og det er vist til at land som Storbritannia, Sverige, Tyskland og Frankrike har pilotprosjekter som berører nye antibiotika.

Det neste steget i dette arbeidet er å få landene til å bli enig om designet av ett pull-insentiv som europeiske land kan delta i frivillig. Å utarbeide designet har blitt utlyst som en del av Horisont Europa-programmet med frist 21. september 2021.

6.1.4 Optimalisering og begrensning av hvordan antibiotika benyttes

Også dette oppfølgingspunktet i strategien har relevans for antibiotikaproduksjon. Optimal bruk av antibiotika fordrer at alle antibiotika er tilgjengelige for bruk, slik at man unngår å benytte et alternativ fordi det foretrukne og mest målrettede, smalspektrede produktet ikke finnes på markedet. Slik sett blir det å sikre videreført produksjon av eldre smalspektrede antibiotika et nødvendig element i en optimaliserings-/begrensningsstrategi. Riktig bruk av antibiotika er viktig for å bremse resistensutvikling. Resistens er grundigere omtalt i Vedlegg G.

⁸⁷ [Commission Staff Working Document \(2021\) | European Commission](#)

6.1.5 Helsereformen i EU: HERA, HERA INCUBATOR OG EUFab

Som en integrert del av forslaget om en europeisk helseunion som skal styrke EUs helsesikkerhet, har Kommisjonen etablert HERA⁸⁸ som et nytt generaldirektorat i Kommisjonen. HERA omtales ofte som en europeisk versjon av det amerikanske BARDA, et byrå som skal sikre biomedisinsk forskning og utvikling for å styrke beredskapen for tilgang til medisinske mottiltak i forbindelse med grensekryssende helsetrusler. HERA ble operativt fra og med januar 2022, men er fortsatt i en oppbyggingsfase.

HERAs funksjon og oppgaver utenfor kriser er regulert i en Kommisjonsbeslutning. Rett før årsskiftet 2021 ble det også oppnådd politisk enighet om rådsforordningen som etablerer HERAs krisefullmakter. Formelt vedtak av rådsforordningen vil ventelig finne sted en gang i overgangen mellom første og andre kvartal 2022. Det er allerede klart at antibiotika er en høyst relevant produktgruppe å følge opp under HERA. Dette gjelder ikke bare i en kriseresponsfase, der mangel på antibiotika kan være et prekært problem for helsetjenestene, men også i et mer langsiktig risikoperspektiv, der økende antibiotikaresistens utgjør en grensekryssende helsetrussel. En mulig oppgave for HERA kan være å sikre at både gamle og nyutviklede antibiotika er tilgjengelige (gjennom felles innkjøp, støtte til produksjon og lageroppbygging), men også sikre at forsknings- og utviklingsmiljøer får incentiver til å utvikle antibiotika på områder der det ikke er kommersiell interesse for satsing.

Flere initiativer er igangsatt siste halvår relatert til opprettelsen av HERA. Disse er relativt små når det gjelder antibiotika, men tanken er at de skal kunne skaleres opp etter hvert som de kan demonstrere nytte. Slike initiativ inkluderer:

- Medisinske mottiltak (legemidler og medisinsk utstyr) mot resistente bakterier – bidra til å gjøre dem tilgjengelig på markedet
- Tiltak for å begrense bruken av antibiotika
- Man vil også starte en «refleksjonsprosess» knyttet til anskaffelser av antibiotika

Utvikling av velfungerende incentivordninger vil bli en nøkkeloppgave for HERA. I så måte er prosjekter som involverer statsstøtte eller felles innkjøpsordninger relevante – alle tilgjengelige virkemidler vil bli vurdert. Kommisjonen anser videre at offentlig-private partnerskap (PPP) for å gi tilgang til eksisterende antibiotika absolutt kan være aktuelt, enten i form av støtte til teknologioverføring eller til produksjon.

Forløperen til HERA, HERA Incubator, hadde et sterkt fokus på koronapandemien og som ledd i dette anser man det å sikre produksjon av/tilgang til antibiotika som en viktig oppgave. Høynivågruppen som er opprettet for å understøtte Kommisjonens HERA-forberedelser, og som Norge ifølge Kommisjonen nå er invitert til å delta i, planlegger å diskutere industrielle aspekter ved å skaffe til veie mottiltak mot pandemien. Gruppen er

⁸⁸ HERA - European Health Emergency preparedness and Response Authority

ferdig med sitt arbeid og oppløst. Nå er det HERAs styre som driver virksomheten framover. Det industrielle aspektet ved HERA er helt sentralt. Dette ivaretas av EU FAB.

Kommisjonen har varslet i en pre-notifisering på sin nettside for anbud at det i januar 2022 vil bli lyst ut kontrakter for *Ever Warm Facilities* - altså fabrikker som er i drift til daglig og som i krisesituasjoner skal kunne trappe opp produksjon av vaksiner og legemidler, i henhold til forhåndsinngåtte kontrakter. Satsningen kalles 'EU FAB', Hensikten med EU FAB er å styrke europeiske lands tilgang på vaksiner og legemidler i krisesituasjoner, gjennom å bygge opp evnen til å raskt kunne omstille produksjon til krisetider.

160 millioner euro vil gjøres tilgjengelig under dette anbudet. Aktører fra Norge kan søke på lik linje med aktører fra andre europeiske land. Denne finansieringen fra EU kan bidra til både å styrke norsk næringsliv, samt koble Norge tettere på det omfattende arbeidet som gjøres for å forbedre europeisk beskyttelse mot grensekryssende helsetrusler. Denne første utlysningen gjelder vaksiner, mens det senere forventes en liknende utlysning for legemidler. Europakommisjonen ser for seg at konsortier med aktører fra ulike europeiske land går sammen for å etablere samarbeid⁸⁹. Det vil her også være mulig for norske aktører å finne ett ledd av europeisk legemiddelproduksjon man ønsker å ta del i som produsent.

I 2022 vil det under EU4Health lyses ut midler og prosjekter som er direkte relatert til antibiotikaresistens. Blant annet vil 50 millioner EURO gå til nasjonale myndigheter i EU/EØS med hensikt å oppdatere nasjonale handlingsplaner på feltet, samt innføre spesifikke anbefalinger og intervensjoner i samråd med øvrige europeiske stater. Det ventes også en utlysning av en kontrakt på 250 000 EURO for en studie med hensikt å designe et kostnadseffektivt rammeverk for overvåking og evaluering av framdriften mot målene satt under EUs 'One Health Action Plan against AMR'.

6.1.6 Europeiske fellesinnkjøpsmekanismer

Det er flere fellesinnkjøpsmekanismer i Europa, hvor landene kan samarbeide for å skaffe seg de ønskelige produktene. EUs «Joint Procurement Agreement for medical countermeasures (JPA)» ble godkjent av kommisjonen i 2014 og er per i dag undertegnet av 37 land, inklusiv alle EU- og EØS-land. Målet med mekanismen er å forbedre EU-landenes beredskap for å redusere alvorlige helsetrusler over landegrensene, sikre mer rettferdig tilgang til viktige og rimelig prisete produkter. En felles anskaffelsesprosedyre kan starte hvis minst fire medlemsstater pluss Kommisjonen stemmer for og deltar i anskaffelsesprosessen. EUs Joint Procurement Agreement har blitt brukt til å kjøpe smitteverneutstyr, ventilatorer og testutstyr under covid-19 pandemien. I tillegg har EU implementert en avansert kjøpsavtale til covid-19 vaksiner. JPA brukes i hovedsak til høyvolumprodukter. I november 2021 ble JPA benyttet til å anskaffe antiviralia for behandling av covid-19-pasienter.

⁸⁹ Et slikt samarbeid kan formaliseres gjennom IPCEI – Important Projects of Common European Interest

Norge bør kunne vurdere å gå i dialog med andre EU-land og kommisjonen, ikke bare nordiske land, for å vurdere felles innkjøp av utvalgte antibiotika under JPA-mekanismen. Dialogen kan evt. bygge på innkjøpssamarbeidet som i dag er mellom Danmark, Island og Norge.

Andre land har jobbet sammen for å forhandle ned prisene til nye og dyre medisiner. Belgia, Luxembourg, Irland, Nederland og Østerrike har stiftet Beneluxa-initiativet med samarbeid om identifikasjon av viktige nye medisiner, utarbeidelse av metodevurderinger (dvs., kunnskapsoppsummering av effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet), og forhandling om pris. Ti europeiske land (Hellas, Irland, Italia, Kroatia, Kypros, Malta, Portugal, Romania, Slovenia og Spania) har stiftet en lignende modell i 2017 (Valletta-deklarasjonen). Disse mekanismene øker kjøpekraften og forhandlingsmulighetene til medlemmene.

6.1.7 Fransk prosjekt - studie om underliggende årsaker til antibiotikamangel

Franske myndigheter har, med støtte fra Technical Support Program (et program administrert av DG REFORM, Generaldirektoratet for strukturreform), bedt WHO om å gjøre en studie av tiltak for å fortsatt sikre tilgang til eldre antibiotika som fortsatt benyttes i landet, men der markedstillatelsesholderen har trukket produktet fra markedet. Prosjektgruppen for denne mulighetsstudien har hatt løpende kontakt og informasjonsutveksling med WHO som leder arbeidet med dette prosjektet, som skal ferdigstilles i 2023.

6.2 Norden

6.2.1 Nordisk ministerråd

Working Group on Exchange of Information and Experience in the Medicines Area (WGEMA) er en arbeidsgruppe under Embedsmannskomiteen for helse og sosialsaker i Nordisk råd. Gruppens langsiktige mål er å støtte nordisk samarbeid særlig for "*access and entry, and pricing and reimbursement of new medicinal products*". Gruppens fornyede mandat fra 2020 gir også mulighet for å se på produksjon av medisinske produkter.

Våren 2021 fikk Norge tilslutning til et forslag om en midlertidig arbeidsgruppe under WGEMA med tittel *Industrial and non-industrial production of critical medicines and collaboration in the Nordic countries*. Norge ved Helsedirektoratet har ledet gruppen i 2021, under det finske formannskapet i Nordisk råd.

Arbeidsgruppens mandat i 2021 var hovedsakelig å sette søkelys på antibiotika. Spørsmål til diskusjon i gruppen har vært hva som er praktisk gjennomførbart å gjøre for de nordiske landene i fellesskap. Arbeidsgruppen overleverte sine forslag til samarbeidsområder i januar 2022.

Rapporten inneholder informasjon per land om mangler, forbruk og nasjonal produksjon av virkestoff og ferdig formuleringer. Ulike former for samarbeid, i tillegg til felles nordiske anskaffelser beskrevet under, ble diskutert i arbeidsgruppen.

Politisk forankring er en forutsetning for at Nordisk samarbeid skal kunne iverksettes. Rapporten i sin helhet er vedlagt i Vedlegg I.

6.2.2 Felles nordisk legemiddelanskaffelse

Danmark, Norge og Island har innført et felles nordiske anskaffelsessamarbeid for viktige legemidler for spesialisthelsetjenesten. Formålet er å skape et større og dermed forhåpentligvis mer forutsigbart marked for leverandører, særlig for legemidler med lav pris som har vært på markedet i mange år, inklusive flere antibiotika. Helseministrene i både Danmark og Norge signerte i september 2018 en fellesnordisk intensjonsavtale, som i april 2019 også ble signert av den islandske helseministeren. Samarbeidet bør kunne videreutvikles – også utover felles anskaffelser.

6.3 Globale prosesser og initiativ

Det er flere globale initiativer med formål å øke tilgang til viktige antibiotika. Et viktig første steg er å bedre forstå årsakene bak mangelsituasjoner. Storbritannia har som et ledd i landets lederskap i G7 i 2021, satt forsyningsikkerhet for antibiotika på agendaen. Prosjektet har hatt dialog med England og ble bedt om å presentere arbeidet med mulighetsstudien i et møte med *G7 Health Track Working Group on Antimicrobial Resistance (AMR) – Strengthening Antibiotic Supply Chains and Environmental Standards* 4. november 2021. Finansministrene i G7 kunngjorde 13. desember 2021 i *Finance Ministers' Statement on Actions to Support Antibiotic Development*;

"In recognition that AMR has long-term health and economic consequences, all G7 members commit to expedite their implementation of existing strategies, outlined in our respective AMR Action Plans and related strategies, and to take additional specific and appropriate steps to address the antibiotic market failure and create the right economic conditions to preserve essential existing antibiotics and ensure their access, strengthen AMR antibiotic research and development, and bring new drugs to market where they meet identified public health needs. Recognising countryspecific circumstances and member state competences, possible steps could include exploring a range of market incentive options, with a particular emphasis on supporting relevant pull incentives, implementing new pilot projects, contributing to new national governance structures to develop economic strategies to strengthen antibiotic development, and exploring legislative and regulatory measures. To promote greater G7 coherence and recognising the value of antimicrobials to our health systems, economies and societies, these efforts will be underpinned by the G7 Shared Principles for the Valuation of Antimicrobial Therapeutics adopted by G7 Health Ministers on 17 November."

Denne nylige uttalelsen fra G7 illustrerer utfordringene med tilgang til generisk antibiotika og bidrar til å underbygge at dette er en global utfordring.

6.3.1 SECURE initiativet

Verdens helseorganisasjon i samarbeid med GARDP⁹⁰, med støtte fra UNICEF og CHAI⁹¹ er i gang med å etablere SECURE⁹², med formål å øke global tilgang til viktige antibiotika. SECURE er tenkt å tilby en portefølje av antibiotika som land kan kjøpe. Initiativet er fremdeles i designfasen og mye er ubestemt – hvilke antibiotika, hvem kan kjøpe, hvem har ansvar for markedsføringstillatelse og pharmacovigilance⁹³, m.m. Dette er et interessant initiativ der Norge kan påvirket og bidra.

6.3.2 Civica RX⁹⁴ – amerikansk non-profit organisasjon

Civica RX er en relativt ny *non-profit* organisasjon som ble dannet for å løse problemer med legemiddelmangel og kvalitetskontroll. Den har støtte fra ledende filantropiske organisasjoner som Bill og Melinda Gates Foundation, helsetjenesteleverandører som Intermountain Health og Veterans Health Administration, grupper som administrerer omtrent halvparten av sykehussengene i USA. Civica ber medlemmene forplikte seg til å kjøpe halvparten av volumet av et bestemt legemiddel fra organisasjonen i minst fem år basert på en kostnads-pluss-modell der selskapet er sikret fortjeneste over produksjonskostnadene. Det vil sikre volum og en rimelig fortjeneste for produsenten for å stabilisere markedet.

Prosjektet har hatt ett innledende møte med Civica RX's ledelse. Denne kontakten bør vurderes videreført for å få mere innsikt i etableringen og driften av Civica RX.

6.3.3 Transparens i legemiddelforsyningskjeder

Verdens helseforsamling vedtok i mai 2019⁹⁵ en resolusjon om å forbedre åpenheten i markedene for legemidler. Landene ble for første gang enige om tiltak for å møte utfordringene som følger av stadig stigende priser på nye legemidler og mangelen på åpenhet om hva landene faktisk betaler. Resolusjonen anmoder medlemslandene om blant annet å offentliggjøre nettoppris for helseprodukter og informasjon om kostnad for forskning og utvikling - spesielt for klinisk forskning. Norge støttet WHO-resolusjonen, og følger opp både nasjonalt og internasjonalt i samarbeid med internasjonale organisasjoner og med helsemyndigheter i andre land. Oppfølgingen skjer i hovedsak gjennom Norges verstkapsrolle for et høy-nivå-møte i Oslo i juni 2022 i regi av WHO Europa⁹⁶

⁹⁰ The Global Antibiotic Research and Development Partnership mobilizes resources and partners to develop lifesaving treatments for drug-resistant infections.

⁹¹ Clinton Health Access Initiative

⁹² SECURE

⁹³ Legemiddelovervåking, også kjent som legemiddelsikkerhet, er den farmasøytiske vitenskapen knyttet til innsamling, påvisning, vurdering, overvåking og forebygging av uønskede effekter med farmasøytiske produkter

⁹⁴ Wang et al. *Frontiers in Public Health*, 2022

⁹⁵ Improving the transparency of markets for medicines, vaccines, and other health products WHO (2019)

⁹⁶ The Oslo Medicine Initiative, OMI

6.3.4 Felleskjøp av antibiotika gjennom Det globale fondet

Det globale fondet, etablert i januar 2002, er et partnerskap designet for å akselerere slutten av aids, tuberkulose og malaria som epidemier innen 2030. Det finansierer programmer for mer enn USD 4 milliarder i flere enn 100 land. Rundt halvparten av dette går til medisiner og annet utstyr, inkludert finansiering av kjøp av kvalitetssikrede antibiotika mot tuberkulose. Fondet har en oppdatert liste av kvalitetssikrede TB-medisiner, og støtter globale og lokale AMR-tiltak.⁹⁷

Fondet har en samarbeidsavtale med «Stop TB Partnership» angående dets «Global Drug Facility (GDF)», den største leverandøren av kvalitetssikrede produkter, inkludert førstelinjemedisiner, andre linjemedisiner og pediatriske formuleringer, samt diagnostikk. Fra og med mai 2019 har GDF levert over USD 2 milliarder i TB-medisiner og diagnostikk til 142 land. Prosjektet har gjennom Norad hatt kontakt med Det globale fondet. Deres innkjøp av antibiotika er i hovedsak knyttet til behandling av tuberkulose og omfatter; etambutol, isoniazid, pyrazinamid og rifampicin. Ingen av disse er på vår 25-liste, men xx kan produseres i penicillin-anlegget beskrevet i kapittel 3.

6.3.5 Samarbeid mellom Østerrike og antibiotika-produsenten Sandoz

Novartis ble til ved sammenslåingen av selskapene Sandoz og Ciba-Geigy i 1996, og er i dag et av verdens største helsekonsern. Selskapets fokus ligger i dag på innovative legemidler, øyehelse og kostnadseffektive generika. Novartis er et globalt selskap, med tilstedeværelse på alle kontinenter, med hovedsete i Basel i Sveits. Selskapet hadde i 2020 en total omsetning på 48,7 milliarder USD.

Sandoz utgjør den delen av Novartis som fokuserer på generika. I 2020 omsatte Sandoz for 9,6 milliarder USD, og står med det for om lag 20 prosent av den samlede omsetningen til Novartis. Europa er Sandoz' viktigste marked, med over halvparten av den globale omsetningen i 2020.

Sandoz har to produksjonsanlegg i Europa som fremstiller antibiotika og APler: Kundl i Østerrike og Barcelona i Spania. Fabrikken i Kundl har en vertikalt integrert produksjonskjede, og starter produksjonen fra råstoff. Basert på EudraGMDP-databasen produserer Sandoz i Kundl ampicillin, amoksisicillin, cefazolin, benzylpenicillin, cefotaksim og fenoksymetylpenicillin. I Spania produserer Sandoz også antibiotika: amoksisicillin, kloxacillin, piperacillin og dikloxacillin. Sandoz produserer ikke tazobaktam i Spania men importerer dette til det spanske anlegget, mest sannsynlig for produksjon av kombinasjonslegemiddelet piperacillin + tazobaktam. Den spanske fabrikken er ikke helintegrert, men starter produksjonen fra nivået A.2 (produsent av råstoff for API) basert på kategoriseringen i EudraGMDP-databasen. Sandoz har i tillegg to andre produksjonsanlegg i Europa som produserer generiske legemidler: Schaffhausen i Østerrike og Mengeš i Slovenia. Det er mulig at også disse to produserer antibiotika.

⁹⁷ [The Global Fund Strategy Framework 2023-2028 | The Global Fund \(2019\)](#)

Sandoz har planer om å investere totalt €150 millioner i løpet av de neste fem årene for å styrke sin integrerte antibiotikaproduksjon i Kundl, Østerrike. Basert på planen som er satt opp med den østerrikske regjeringen, skal det offentlige bidra med totalt €50 millioner av investeringen. Denne investeringen skal primært gå til ny utvikling og ekspansjon av teknologi for å produsere APler for penicilliner. Sandoz skal også forplikte seg til å beholde sin API-produksjon for penicilliner i Europa de neste 10 årene, for å sikre europeisk forsyning. Produksjonen skal rettes mot generika, og det er ikke planer om å investere i FoU av nye antibiotika.

Sandoz har markedsføringstillatelse for penicilliner, makrolider og fluorokinoloner i flere land. Særlig har de markedsføringstillatelse for amoksisicillin i mange land. Sandoz produserer formuleringer av fenoksymetylpenicillin og benzylpenicillin til Actavis som er markedsført i Norge.

Penicillin-anlegget beskrevet i kapittel 3 vil om det blir realisert kunne konkurrere med Sandoz. I lys av Europeisk autonomi, HERA og forsyningssikkerhet i Europa kunne det også vært et alternativ å finne en form for samarbeid med Sandoz og Østerrike. Ubekreftede opplysninger sier at Novartis vurderer å legge ned eller selge Sandoz' anlegg i Østerrike^{98,99}. Dette vil kunne være uheldig for forsyningssikkerheten av virkestoff til penicilliner i Norge og Europa.

6.3.6 FN

Flere av FN's organisasjoner anskaffer legemidler, herunder antibiotika for distribusjon i lav- og mellominntektsland. Leverandører til disse organisasjonene må oppfylle strenge kvalitetskrav og må i tillegg dokumentere miljøvennlig produksjon, etisk forretningsdrift og *good governance*. Prosjektet har etablert kontakt med UNOPS, WHO og Unicef og disse organisasjonenes innkjøp av antibiotika er omtalt som potensielle omsetningsmuligheter i kapittel 3. På samme måte som for omsetning gjennom det Globale fondet krever omsetning gjennom FN at produksjonen er pre-kvalifisert.¹⁰⁰

Prosjektgruppens anbefalinger knyttet til internasjonalt samarbeid er beskrevet i kapittel 7.

⁹⁸ [Novartis stellt Generika und damit auch Kundl auf den Prüfstand \(2021\) | DerStandard](#)

⁹⁹ [Novartis-Chef: Antibiotika-Produktion in Tirol nicht kostendeckend \(2021\) | Kurier](#)

¹⁰⁰ The WHO Prequalification of Medicines Programme (PQP) helps ensure that medicines supplied by procurement agencies meet acceptable standards of quality, safety and efficacy

7. Anbefalinger

Anbefalinger som foreslås i denne rapporten må ses i sammenheng med tidligere utredninger. Rapporten *Legemiddelberedskap – vurderinger og anbefalinger*, samt delrapport om legemiddelproduksjon er særlig relevant. Som oppfølging til dette leverte Statens legemiddelverk rapporten *Prosjekt produksjon i 2020*¹⁰¹. Her beskrives nærmere forslaget om etablering av et operativt forum med mandat og fullmakt til å iverksette produksjon av legemidler ved etterspørselssjokk eller forsyningssvikt.

Denne mulighetsstudien beskriver og anbefaler tiltak for å styrke legemiddelberedskap både i krise- og normaltider. Tiltakene knytter seg til økt beredskap inklusiv mulig norsk produksjon (kapittel 3) og internasjonalt samarbeid (kapittel 6) samt tiltak som kan bidra til mer forutsigbar tilgang til viktige antibiotika (kapittel 5).

Helsedirektoratets anbefalinger følger nedenfor. De presenteres i prioritert rekkefølge basert på i hovedsak prosjektgruppes vurdering av deres bidrag til forsyningssikkerhet, kompleksitet, risiko og kostnader. Flere av tiltakene kan iverksettes parallelt.

Prosjektgruppen stiller seg bak disse anbefalingene.

7.1 Styring og koordinering av legemiddelberedskapen

Arbeidet med mulighetsstudien har styrket prosjektgruppens oppfatning om at effekt av enkelttiltak for styrket legemiddelberedskap og økt forsyningssikkerhet er avhengig av at tiltakene er koordinerte og ses i sammenheng. Beslutninger rundt eventuell iverksettelse av norsk produksjon av legemidler, inkludert antibiotika, til beredskapsformål må vurderes og ses i sammenheng med andre tiltak for å sikre legemiddelforsyningen.

Det er vanskelig å forutse hvilke legemidler det vil være behov for i en krisesituasjon, eller som det er sannsynlig at det blir en langvarig mangel av. I løpet av covid-19-pandemien i Norge var det, for eksempel, stort behov for propofol, midazolam og cisatracurium, men ingen økte behov for antibiotika. Når en krise oppstår, kan det bli vanskelig å skaffe både ferdigvare og virkestoff.

I Koronakommisjonens rapport¹⁰² er det forslått at det opprettes et nasjonalt organ, underlagt Helsedirektoratet med ansvar for overordnet nasjonal oversikt og styring av legemiddelberedskapen, og at det nasjonale organet bør opprette faggrupper for henholdsvis spesialist- og primærhelsetjenesten.

Prosjektgruppen støtter forslaget om å opprette et slikt nasjonalt organ. Det vises til Helsedirektoratets svar på oppdrag gitt i Tillegg til tildelingsbrev nr. 19 – Beredskap for legemidler, sendt til Helse- og omsorgsdepartementet 29. november 2021, der etablering av og eksempler på oppgaver for «Nasjonalt prioriteringsutvalg for legemiddelberedskap» er beskrevet.

¹⁰¹ [Prosjekt produksjon - Sluttrapport 23.09.2020.pdf \(legemiddelverket.no\)](#)

¹⁰² [NOU 2021: 6 - regjeringen.no](#)

I tillegg til oppgaver nevnt i rapporten i november, vil prosjektgruppen fremheve koordinering av internasjonalt samarbeid, og aktiv dialog med europeiske antibiotikaproducenter, både av virkestoffer og ferdigvarer, som viktige arbeidsoppgaver som må ivaretas av et nasjonalt organ. Se også kapittel 7.3.

Basert på erfaringer fra pandemien har det europeiske legemiddelverket, EMA fått nye oppgaver med virkning fra 1. mars 2022. EMA har fått en styrket rolle i forbindelse med kriseberedskap og er nå ansvarlige for å overvåke legemiddelmangler som kan føre til krisesituasjoner, samt å rapportere legemiddelmangler under kriser. Det vil være naturlig at det nasjonale organet omtalt i denne anbefalingen etablerer kontakt og innleder mulig samarbeid med EMA.

Det nasjonale organet bør være etablert før man eventuelt iverksetter norsk produksjon. Regulering av markedsadgang og regulatorisk status for kriseproduserte legemidler må også være fastsatt. Det må gjøres løpende vurderinger for å kunne identifisere hvilke legemidler det kan bli kritisk mangel på, både i primær- og spesialisthelsetjenesten. Videre, må prosesser være på plass for å kunne anskaffe både kritiske virkestoffer og produksjonskapasitet.

EU/EØS-regelverket har strenge regler for når statsstøttet produksjon kan benyttes. Per i dag tillates dette kun i krisesituasjoner, eller ved langvarig mangel. Det finnes ikke noen omforent felles definisjon av legemiddelmangel, hverken på europeisk eller globalt nivå. Dette må på plass for å definere rammene man skal agere innenfor. Når en kritisk mangel virker sannsynlig, må det nasjonale organet ha systemer på plass for å velge det mest kostnadseffektive tiltaket i verktøykassen, som kan være norsk produksjon eller et annet tiltak.

Organet må ha myndighet til å iverksette nødvendige tiltak.

7.2 Markedsstimulerende tiltak for utvalgte viktige antibiotika iverksettes

Tiltakene beskrevet i kapittel 5 innebærer lavere kostnader og mindre risiko relativt til produksjonstiltakene. De vil alle kunne bidra til sikrere forsyning av antibiotika til Norge og Norden ved å motivere leverandører og styrke tilbudssiden. Vi anbefaler at tiltakene oppsummert under implementeres sammen for å få en helhetlig forbedring.

Tiltakene bør iverksettes snarest, i samarbeid med andre nordiske land, for å styrke Norges tilgang til smalspektrede antibiotika. Det refereres til kapittel 5 tabell 5.6 for tidslinje for de fire tiltakene.

Helsedirektoratets rapport *Nasjonal legemiddelberedskap – delrapport: Legemiddelproduksjon*, som er et viktig grunnlag for denne mulighetsstudien, har som ett av formålene å sikre forutsigbar tilgang til smalspektrede antibiotika i Norge. Dette fordi disse antibiotikaene har størst risiko for mangler, og fordi de er mindre resistensdrivende enn alternativene. Smalspektrede antibiotika er blant de mest brukte antibiotikaene i Norge og i

andre nordiske land, og er medvirkende til lavere forekomst av antibiotikaresistens i Norden, mens de er mindre brukt i andre land^{103,104}. Dermed blir tilgang til disse antibiotikaene avhengig av en begrenset forsyningskjede, der de fleste er avhengig av tre eller færre virkestoffprodusenter, ofte basert i Europa.

Barneformuleringer av disse antibiotikaene er særlig sårbare grunnet lite marked. Dette danner bakteppet for at norsk produksjon ble foreslått som en mulig løsning for å sikre forutsigbar tilgang til blant annet smalspektrede antibiotika.

Prosjektgruppen anbefaler at det satses på nordisk samarbeid for å bedre de økonomiske betingelsene for våre viktigste og mest sårbare antibiotika. De nordiske landene må være villige til å betale mer for antibiotika som har stor verdi i pasientbehandlingen, samt bremser utviklingen av antibiotikaresistens.

De fire tiltakene har til hensikt å forbedre markedsbetingelsene, for å opprettholde et stabilt konkurranselandskap for produsenter, til fordel for pasienter i Europa;

1. Økt betalingsvillighet for sårbare antibiotika i sykehus i Norge og Norden
2. Inntektsgaranti for utvalgte antibiotika, inklusiv barneformuleringer
3. Nordisk harmonisering av styrker, pakningsstørrelse, og merking i tillegg til å permanent godkjenne bruk av utenlandske pakninger ved legemiddelmangel.
4. Systematisk oversikt over kunnskapshullene rundt å ta i bruk smalspektrede penicilliner

Tiltakene medfører ingen direkte investeringer. Tiltakene er fleksible, slik at andre viktige antibiotika lett kan inkluderes ved behov, som for eksempel ønskelige barneformuleringer. Denne løsningen vil gi noe økte kostnader for helseforetakene, pasienter og kommunale institusjoner, men kostnadene vil være langt lavere enn tiltakene knyttet til egen norsk produksjon.

HERA vil sannsynligvis ikke inkludere mindre brukte antibiotika som smalspektrede penicilliner og erytromycin. De nordiske landene må agere her. Vi kan forvente at EU gjennom HERA og tiltak beskrevet i rapporten «Future-proofing pharmaceutical legislation, study on medicine shortages»¹⁰⁵ vil utvikle sin tiltakspakke for å sikre bedre og mer stabil tilgang også i krisetider, som ved fremtidige pandemier. Tiltakene er i tråd med disse anbefalingene.

¹⁰³ Bruyndonckx et al. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2021

¹⁰⁴ Adriaenssens et al. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2021

¹⁰⁵ *Future-proofing pharmaceutical legislation – Study on medicine shortages: final report* | European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, 2021

De to første tiltakene nevnt ovenfor støtter følgende EU-tiltak:

- “Incorporate requirements for having more diversified, multiple tenderers and thereby supply sources in public procurement tenders”
- “Introduce legal obligations for MAHs and wholesalers to maintain a safety stock of (unfinished) products for medicines of major therapeutic interest at EU-level”

Tiltak 3 nevnt ovenfor støtter følgende EU-tiltak:

- “Enable an accelerated mutual recognition procedure (MRP) within the EU”
- “Develop an EU-wide medicines packaging and labelling regulation that included flexibilities for digital leaflets and multi-country/multi-language packaging and labelling”

Disse tiltakene kan bidra til å øke produsenters lønnsomhet, bedret miljøpraksis og mere robuste forsyningskjeder. De er basert på nordisk samarbeid, og rettes mot forsterkning av andre lands tilgang til «glemte» antibiotika, og økt bruk av smalspektrede antibiotika. Dette kan gjennomføres innenfor en estimert kostnad på ca. 85-100 millioner kroner per år, i tillegg til engangskostnader for å generere bedre evidens relatert til smalspektrede penicilliner. Prosjektgruppen forventer at disse tiltakene vil bidra til bedre og mer forutsigbar tilgang, men de må prøves ut, evalueres og eventuelt justeres.

7.3 Internasjonalt samarbeid bør konkretiseres og videreføres

Sårbare forsyningskjeder for antibiotika er en global og dermed europeisk, nordisk og norsk utfordring. Under anbefales samarbeidsmuligheter basert på nordiske, europeiske og globale initiativ og prosesser, nærmere beskrevet i kapittel 6.

7.3.1 Dialog med EU-kommisjonen om legemiddelberedskap

Flere av de 25 antibiotikaene valgt ut i mulighetsstudien er blant de mest brukte antibiotika i verden, inklusiv amoksisillin, amoksisillin/klavulansyre, doksisyklin, og sulfametoksazol/trimetoprim. Andre er resistensdrivende, men de kan være viktige i en krise inklusiv azitromycin, cefotaksim, ciprofloksacin og klaritromycin. Kolistin er et sisteskanseantibiotikum med høy toksisitet. Disse antibiotikaene kan være aktuelle for europeiske tiltak initiert eller drevet av HERA.

Prosjektgruppen vurderer at mulighetsstudien kan bidra til å danne grunnlaget for Helse- og omsorgsdepartementets videre samhandling med EU-kommisjonen om legemiddelberedskap. Tiltakene anbefalt i denne mulighetsstudien kan på sikt bli et bidrag til å styrke Europas tilgang til viktige legemiddelgrupper. Norge bør være en aktiv bidragsyter til HERA og andre europeiske tiltak, inklusiv den nye IPCEI som fokuserer på

antimikrobiell resistens¹⁰⁶. Norge deltar allerede i aktiviteter (joint actions) som kommisjonen har satt i gang for å styrke legemiddelberedskap. Helsedirektoratet koordinerer per i dag dette arbeidet i Norge.

7.3.2 Dialog med Nordisk Ministerråd

Prosjektgruppen anbefaler at mulighetsstudien danner et grunnlag for Helse- og omsorgsdepartementets videre dialog i Nordisk Ministerråd om legemiddelberedskap. En mulig norsk produksjon av virkestoff og/eller ferdig formuleringer av antibiotika kan på sikt bli et bidrag til å styrke Nordens forsyning av en viktig legemiddelgruppe. Felles nordisk legemiddelanskaffelse basert på erfaringer med samarbeidet mellom Danmark, Island og Norge bør vurderes videreutviklet. De ulike former for Nordisk samarbeid beskrevet i Vedlegg I bør diskuteres.

7.3.3 Følge og bidra i utviklingen av SECURE

Norge ved Helsedirektoratet og FHI i samarbeid bør følge det videre arbeidet med å utvikle SECURE¹⁰⁷ og løpende vurdere Norges bidrag.

7.3.4 Videreføre dialogen etablert med Det globale fondet, UNOPS, WHO og Unicef

Norge ved Helsedirektoratet, FHI og Norad i samarbeid bør videreføre dialogen etablert med Det globale fondet, UNOPS¹⁰⁸, Verdens Helseorganisasjon, WHO og Unicef. Noe av en eventuell produksjon kan muligens på sikt omsettes gjennom disse globale innkjøpsorganisasjonene som beskrevet i kapittel 3.

7.3.5 Videreføre dialogen etablert med Civica RX

Det bør vurderes å fortsette dialogen etablert med Civica RX¹⁰⁹ for å få mere innsikt i etableringen og driften av denne *non-profit* organisasjonen.

7.3.6 Vurdere møte med Sandoz og eventuelt andre antibiotikaprodusenter i Europa

Sandoz har betydelig produksjon av penicilliner i Østerrike. Prosjektet har løpende vurdert å be om møte med Sandoz, men har konkludert med at det er prematurt. I oppfølgingen av denne mulighetsstudien bør det vurderes når et eventuelt møte med Sandoz kan være aktuelt, med formål å utforske mulig samarbeid og felles arbeid for å styrke europeisk forsyningssikkerhet for antibiotika.

7.4 En plan for et fleksibelt produksjonsanlegg utarbeides

De to produksjonsanleggene beskrevet i kapittel 3, både et fleksibelt anlegg og et penicillinanlegg, vil begge kunne bidra til å øke samlet produksjonskapasitet for viktige antibiotika og bidra til å styrke tilbudssiden i antibiotikamarkedet. Grovt sett er kostnadene,

¹⁰⁶ Manifesto towards a health IPCEI

¹⁰⁷ SECURE's mission is to expand access to essential antibiotics to support countries in addressing the silent pandemic of drug-resistant bacterial infections.

¹⁰⁸ UNOPS - The United Nations Office for Project Services

¹⁰⁹ Civica RX - is a nonprofit generic drug company founded in 2018 by national philanthropies and leading U.S. health systems to reduce and prevent drug shortages in the United States and the price spikes that can accompany them

kompleksiteten og usikkerheten knyttet til etablering av de to anleggene sammenlignbare. Det som skiller dem mest fra hverandre er et fleksibelt anleggs evne til å omstille produksjonen ved endrede behov forårsaket av enten etterspørselssjokk eller forsyningssvikt. Et fleksibelt anlegg kan ikke bare produsere en rekke antibiotika som er ikke-penicilliner, men også en rekke andre syntetiske legemidler.

Et fleksibelt anlegg vil i større grad enn et penicillin-anlegg kunne bidra til å styrke legemiddelberedskapen beskrevet nærmere i kapittel 3.7. Legemiddelberedskap er utgangspunktet for denne mulighetsstudien. Prosjektgruppen anser det også som mer sannsynlig at et fleksibelt anlegg kan holdes varmt, det vil si ha kontinuerlig produksjon, fordi markedet for de legemidlene det kan produsere er større enn markedet for penicilliner.

I tillegg kan et fleksibelt anlegg relativt enkelt bygges om til et penicillin-anlegg hvis det med tiden viser seg at det kan være nødvendig, for eksempel i en situasjon der penicillin-produksjonen ved Sandoz' anlegg i Østerrike skaleres ned eller opphører og alternative kilder ikke anses å være pålitelig i tilstrekkelig grad.

Et penicillin-anlegg kan produsere smalspektrede penicilliner som det er viktig å trygge forsyningen av. Dette markedet er sårbart relativt til markedet for andre antibiotika da det i hovedsak er Norden som etterspør penicilliner. Et penicillin-anlegg kan ikke produsere annet enn penicilliner og kan ikke bygges om til et fleksibelt anlegg. Årsaken er krav om renhet forbundet med penicillin-allergi, som omtalt i kapittel 3.

Grunnet stor usikkerhet, kompleksitet og høye investeringskostnader anbefales den trinnvise tilnærming som beskrevet i kapittel 3.

Det bør etableres formell dialog, basert på etablert kontakt i prosjektperioden, med eksisterende produksjons- og kompetansemiljøer i Norge, herunder Vistin Pharma og Xellia pharmaceuticals i.f.t. virkestoff produksjon, samt Curida og Takeda i.f.t. produksjon av ferdige formuleringer. Andre legemiddelprodusenter i Norge, Norden og Europa bør også kontaktes. Formålet med dialogen bør være å utforske om det kan være grunnlag for et offentlig-privat samarbeid for å utnytte eksisterende kapasitet og kompetanse.

Det bør også søkes å høste erfaringer fra miljøer i Norge som tidligere har drevet legemiddelproduksjon, herunder Folkehelseinstituttet og eventuelt private aktører med relevant erfaring.

7.4.1 Prosess- og produktutvikling

Med mål om å identifisere interessante muligheter samt redusere risiko relatert til mulig etablering av produksjon i Norge, anbefales det etablering av aktivitet innen prosessutvikling og mulig produktutvikling innen generisk antibiotikaproduksjon ved etablerte institusjoner i Norge.

I arbeidet med denne mulighetsstudien er alternative produksjonsprosesser for de 25 ulike antibiotika som omtales (se tabell 2.1) gjennomgått og det er gjort relevante faglig og regulatoriske vurderinger. For teknologisk å berede grunnen for en eventuell etablering av nytt produksjonsanlegg eller utvidelse av eksisterende produksjonsanlegg til å omfatte nasjonal generisk legemiddel- og antibiotikaproduksjon (ferdigprodukt og eventuelt virkestoff) anbefales det å tilrettelegge for offentlige midler, for eksempel fra Norges forskningsråd, til prosess- og produktutvikling ved eksisterende forskningsinstitusjoner og universitets-sektoren i Norge.

Dette arbeidet bør organiseres i nært samarbeid med institusjoner/enheter som til enhver tid har oppdatert informasjon om hvilke antibiotika og andre legemidler som kan være relevant for beredskap og forsyningssikkerhet. Arbeidet vil også involvere utdanning av studenter på master- og doktorgrad nivå innen farmasi, kjemi, biokjemiteknikk og prosesssteknologi.

Eventuelle kommersielt interessante resultater vil bli ivaretatt ved mulig patentering. Alle resultatene vil være tilgjengelige for eventuelt fremtidig antibiotikaproduksjon i Norge.

Aktiviteten som i tillegg til å være av stor akademisk interesse, har også en beredskapsdimensjon og en næringspolitisk dimensjon. Resultatene fra dette utviklingsarbeidet er en viktig forutsetning for – og kan bidra til å danne grunnlag for en eventuell beslutning om å gå videre med å planlegge trinnvis etablering av et fleksibelt produksjonsanlegg.

7.4.2 Plan for en trinnvis etablering av fleksibelt produksjonsanlegg

Gitt at det fattes en beslutning om å gå videre med å planlegge norsk produksjon av legemidler til beredskapsformål, herunder antibiotika, anbefaler prosjektgruppen at det utarbeides en detaljert plan for etablering og drift av et fleksibelt produksjonsanlegg – trinnvis som beskrevet i kapittel 3. Å sikre finansiell stabilitet for beredskapstiltak også i normalår anses særlig viktig. EU/EØS-regelverket begrenser mulighetene for statsstøtte. Sannsynligvis er en betydelig grad av statsstøtte en forutsetning for å eventuelt realisere produksjon i Norge. For å få avklart faktiske muligheter med tanke på ulike former for og grad av statsstøtte bør det iverksettes en notifikasjons-prosess mot ESA. Denne prosessen, samt juridiske rammer for produksjon er nærmere omtalt i kapittel 3 og detaljert beskrevet i vedlegg C.

Planen bør inneholde;

- Investeringskostnader basert estimer i denne studien
- Driftskostnader basert på estimer i denne studien
- Driftsinntekter basert på en utvalgt produktportefølje og markedsinformasjon fra Menons markedsanalyse (se Vedlegg K).
- Beskrivelse av mulig samarbeid med eksisterende produsenter av virkestoff og ferdige formuleringer
- Konkurrentanalyse med utgangspunkt i Menons markedsanalyse

- Nåverdiberegninger basert på budsjettert kontantstrøm
- Finansieringsplan
- Eierskapsmodell basert på vurderinger i kapittel 4 – Eierskapsmodeller

I tillegg til denne bedriftsøkonomiske planen bør det utarbeides en samfunnsøkonomisk analyse da det i denne mulighetsstudien kun er foretatt en enkel samfunnsøkonomisk vurdering.

7.5 Bidra til å øke transparens i markedet og forsyningskjeden

Verdens helseforsamling vedtok i mai 2019¹¹⁰ en resolusjon om å forbedre åpenheten i markedene for legemidler. Landene ble for første gang enige om tiltak for å møte utfordringene som følger av stadig stigende priser på nye legemidler og mangelen på åpenhet om hva landene faktisk betaler. Resolusjonen anmoder medlemslandene om blant annet å offentliggjøre nettoppris for helseprodukter og informasjon om kostnad for forskning og utvikling - spesielt for klinisk forskning. Norge støttet WHO-resolusjonen, og følger opp både nasjonalt og internasjonalt i samarbeid med internasjonale organisasjoner og med helsemyndigheter i andre land. Oppfølgingen skjer i hovedsak på kort sikt gjennom Norges verstkapsrolle for et høy-nivå-møte i Oslo i juni 2022 i regi av WHO Europa¹¹¹.

Den manglende åpenheten om forsyningslinjer for antibiotika er en utfordring for å kunne vurdere forsyningssikkerhet, sårbarhet og beredskap. Denne typen transparens er ikke dekket i resolusjonen fra mai 2019¹¹². Norge burde bidra, gjerne i sammenheng med resolusjonen, til å gjøre informasjon om forsyningskjeder lettere tilgjengelig i samarbeid med de andre Nordiske landene, EU og WHO.

¹¹⁰ [Document WHA Resolution 72.8 Improving the transparency of markets for medicines, vaccines, and other health products \(who.int 2019\)](#)

¹¹¹ [The Oslo Medicine Initiative, OMI](#)

¹¹² [Årdal et al. Bull World Health Organ, 2021](#)

Begrepsforklaringer

Administrasjon

Dette betyr hvorledes legemiddelet gis til pasienten. De fleste legemidler gis oralt; dvs. gjennom munnen. Mange legemidler administreres imidlertid som injeksjon ved bruk av en sprøyte eller annet utstyr inneholdende en nål.

6-APA

Dette er en forkortelse for 6-aminopenicillanic acid som er et kjemisk stoff som kan brukes for syntetisk framstilling av alt penicillin virkestoffer. 6-APA er en substans som vanligvis framstilles fra et penicillin virkestoff ved fermentering.

Analyselaboratorium

Et analyselaboratorium er i denne rapporten et laboratorium som bestemmer hvilke kjemiske komponenter et legemiddel består av (kvalitativ analyse) og hvor mye det er av de ulike stoffene (kvantitativ analyse) i legemiddelet.

Andre kvalitetsparametere for legemidler, for eksempel bakterieinnhold, vil også inngå i aktiviteten i et analyselaboratorium for legemidler.

Antibiotika

Antibiotika er legemidler som brukes i behandling av infeksjonssykdommer hovedsakelig fremkalt av bakterier. Antibiotika dreper eller hemmer vekst av bakteriene.

Ordet «antibiotika» i denne rapporten betyr som oftest det ferdige antibiotikaproduktet som brukes av pasienter. I noen tilfeller menes det imidlertid antibiotika virkestoff.

Antibiotikaproduksjon

Dette omhandler produksjon av antibiotika virkestoff, antibiotika ferdigprodukt eller både antibiotika virkestoff og ferdigprodukt.

Antibiotikaresistens

Antibiotikaresistens er bakteriers evne til å motstå effekten av antibiotika. Det er flere mekanismer for utvikling av antibiotikaresistens.

API

Dette er en forkortelse for active pharmaceutical ingredient som er den komponenten i et legemiddel som er ansvarlig for legemiddelets effekt og bivirkninger. I denne rapporten skiller vi ikke mellom betegnelsene API og virkestoff.

ATC

Dette er en forkortelse for Anatomisk Terapeutisk Kjemisk (på engelsk). Dette er et internasjonalt system for klassifisering av virkestoffer basert på hvor i kroppen virkestoffet har sin effekt (anatomisk), hvilken sykdom (ev. mekanisme) virkestoffet skal påvirke (Terapeutisk) og den kjemiske sammensetningen av virkestoffet Kjemisk). Det er ca. 1600 virkestoffer som brukes i Norge. Hvert enkelt virkestoff har sin egen ATC kode.

B180-primær avtalene

Avtaler inngått mellom Helsedirektoratet og to av legemiddelgrossistene om beredskapslagring av legemidler for primærhelsetjenesten i Prosjekt B180.

Beredskapslager av legemidler

Ekstra lager av legemidler for å sikre at forsyningen opprettholdes i situasjoner med manglende tilførsel eller økt etterspørsel.

Beredskapslager for primærhelsetjenesten (før covid-19)

Legemiddelgrossister som omsetter legemidler til apotek, har plikt til å beredskapssikre et ekstra lager av legemidler som beskrevet i grossistforskriftens §5. Forskriften regulerer hvilke legemidler og hvilket volum av disse som omfattes av beredskapsplikten. Det er et begrenset antall legemidler som omfattes.

Beta-laktam antibiotika

Dette er en gruppe antibiotika som omfatter stoffer som inneholder en spesiell kjemisk gruppe som kalles beta-laktam. Penicilliner og de såkalte cefalosporinene er de mest vanlige beta-laktam antibiotika.

Bioteknologisk prosess

Dette er en produksjonsprosess hvor det brukes levende celler i produksjonsprosessen. I denne sammenheng er det alltid snakk om en fermenteringsprosess hvor det brukes levende bakterier eller levende soppceller.

CEP

Dette er forkortelse for "*Certificate of Suitability*" (eng.).er et sertifikat man kan øke om som beskriver at produsenten produserer legemidler i henhold til beskrivelsene i den europeiske farmakope (Ph.Eur). Ph.Eur er en beskrivelse av standarder man må følge for å kunne krav for å ha legemidler på markedet i Europa. Det er ingen krav om å inneha dette CEP-dokumentet for å selge produkter i Auropa.

DALY

Dette er forkortelse for "*disability-adjusted life years*" (eng.) som oversatt til norsk blir: leveår justert for funksjonshemming. Dette er et mål på et mål på sykdomsbyrden (både sykkelighet og dødelighet) i en befolkning.

Definerte døgndoser (DDD)

Dette er en standardisert, internasjonal måleenhet for legemiddelforbruk. En definert døgndose er antatt gjennomsnittlige døgndose som brukes av voksne for hovedanvendelsen av legemiddelet.

Dossier

Et dossier er en samling dokumenter. I sammenheng med produksjon av legemidler er dette en samling regulatoriske dokumenter og andre produksjonsrelaterte dokumenter.

Epidemi

En epidemi er et utbrudd av en smittsom sykdom som sprer seg fort og påvirker mange til samme tid. Epidemier begrenser seg til en del av verden, for eksempel ett land. (NHI)

ESBL

Dette er en forkortelse for extended spectrum betalactamase (eng.) som betyr at bakterien har resistensmekanismer som hemmer effekten av penicilliner ved at disse bakteriene kan bryte ned slike penicilliner. Denne nedbrytningen skyldes en gruppe såkalte enzymer i bakteriene som kalles betalaktamase.

Etterspørselssjokk

Defineres som ulykker, krigstilstander eller andre større akutte hendelser hvor det vil være en unormalt høy økning i etterspørsel etter legemidler på kort tid. Etterspørselssjokk kan også oppstå dersom manglende tilgang på noen legemidler gjør at etterspørsel av andre legemidler øker kraftig, dersom medieoppslag gir hamstring av legemidler i befolkningen eller dersom det kommer endringer i behandlingsråd fra myndigheter som endrer etterspørselen raskt.

Fermentering

Dette er en prosess hvor leverende mikroorganismer (bakterier og sopp) brukes for å framstille ulike kjemiske stoffer som for eksempel virkestoffer for bruk i legemidler.

Formuleringer

Denne terminologi i legemiddelsammenheng for å beskrive sammensetningen og hvilken legemiddelform et legemiddel har. Sammensetningen er en kvantitativ liste over de kjemiske stoffene som er i legemiddelet.

Forsyningssvikt

Defineres som en unormalt stor reduksjon i tilbudet av legemidler over kortere eller lenger tid.

G2021 avtalen

Grossistavtale inngått mellom de fire regionale helseforetakene og Alliance Healthcare Norge AS om forsyning av legemidler og apotekvarer samt tilhørende grossist- og logistiktjenester. Avtalens varighet er 1.2.2021-31.1.2025 med mulighet for forlengelse i 2 + 2 år.

GDP

"*Good Distribution Practice*" (eng.) – beskriver minimumskrav en legemiddelgrossist må møte for å sikre at legemidlenes kvalitet og integritet bevares gjennom distribusjonsskjeden. Kravene er definert av den europeiske legemiddelmyndigheten EMA.

GMP

Dette er en forkortelse for "*Good Manufacturing Practice*" (eng.) Dette beskriver et minste krav til standard som må følges av en produsent i produksjon av legemidler.

Hdir avtalene

Avtaler inngått i mars 2020 mellom Helsedirektoratet og tre legemiddelgrossister om beredskapslagring av 3 måneders rullerende beredskapslager av legemidler som utgjorde «50-listen».

Hjelpestoff

Dette er alle kjemiske stoffene som er i et legemiddel og som ikke omfattes av API/virkestoff betegnelsen. Dette er kjemiske stoffer som i seg selv ikke er virksomme, men skal hjelpe til at API/virkestoff utøver sin tilsiktede effekt. For eksempel er det mest vanlig hjelpestoff i injeksjonslegemidler vann.

Indikasjon

Indikasjon er de tilstander der et gitt legemiddel brukes. De fleste legemidler har flere indikasjoner. Godkjent indikasjon for et legemiddel i Norge kan lettest finnes i Felleskatalogen (www.felleskatalogen.no)

Intermediater

Et intermediat er et mellomprodukt; altså ikke et ferdig produkt, men et produkt som isoleres på vei mot et ferdig produkt. På kjøkkenet er bolledeigen et intermediat.

Intravenøs administrering

Et legemiddel kan gis til en pasient i form av injeksjon på ulike måter. De mest vanlige injeksjonsmåtene er intravenøs injeksjon, subkutan injeksjon og intramuskulært. Ved intravenøs injeksjon settes legemiddelet inn i en vene som er en større blodåre som fører blodet tilbake til hjertet.

IPCEI

Dette er forkortelse for: "*important projects of common European interest*" (eng.).

Kontraktproduksjon (CMO)

Kontraktproduksjon av et legemiddel betyr at produksjonen foregår hos en produsent som ikke selv har markedsføringstillatelsen for legemiddelet, men gjør dette på oppdrag for selskapet som har markedsføringstillatelsen og dermed produktrettighetene. Dette kan gjøres av en Contract Manufacturing Organization (CMO) som bare utfører slike oppdrag eller som del av forretningsdriften i et selskap som også driver med andre deler av farmasøytisk virksomhet. Et typisk CMO i Norge er Curida på Elverum.

Kvalitetssikring

Kvalitetssikring "*quality assurance*" (eng.) er en sentral funksjon innen produksjon av legemidler. Dette er et arbeid som skal sikre at produktene har en akseptabel kvalitet i henhold til gjeldende regelverk.

Legemiddel

Et fysisk produkt slik det selges på apoteket for behandling eller forebygge sykdom. Et legemiddel er i motsetning til et kosttilskudd et regulatorisk produkt som inneholder legemiddelsubstans(er) og/eller er ment å forebygge og/eller behandle sykdom. Produktet omtales her også som ferdigvare (FV).

Legemiddelformulering

Se formulering ovenfor.

Legemiddelmangel

I denne rapporten defineres legemiddelmangel som et avbrudd i flyten av legemidler fra et

ledd til det neste i forsyningskjeden. Et eksempel er avbrudd i forsyningen av et gitt legemiddel inn til grossist i Norge. Legemiddelmangel kan med en slik definisjon oppstå før den påvirker pasienten, og er viktig med tanke på analyse av svakheter og tiltak for å bedre legemiddelberedskapen.

LMIC

Dette er en forkortelse for Low- and Middle-income Countries.

Legemiddelverket

Dette omtales også som States legemiddelverk (SLV), tidligere Statens Legemiddelkontroll (SLK). Dette er kompetent myndighet i Norge relatert til legemidler. Legemiddelverket gir blant annet markedsføringstillatelser for produkter og utsteder tilvirkertillatelser for produsenter.

Maksimal AIP

Den høyeste lovlige pris en grossist kan kreve ved salg av et legemiddel til apotek. Maksimal AIP fastsettes av Statens legemiddelverk for alle reseptpliktige legemidler.

Markedsføringstillatelse

For å kunne selge et gitt legemiddel i EU/EØS må man generelt ha en markedsføringstillatelse for det gitte legemiddelet i det land dette skal selges. Det finnes enkelte unntak for mindre produkter (apotekproduksjon) og enkelte spesialprodukter.

MT-innehaver

Firma eller organisasjon som innehar markedsføringstillatelse (MT) for et legemiddel. MT utstedes nasjonalt av kompetente myndigheter. I Norge er det Legemiddelverket som utsteder MT.

Pakking

Det å pakke legemidler med pakningsvedlegg til det ferdige produkt er definert som en del av produksjonen av legemiddelet og krever dermed tilvirkertillatelse fra Legemiddelverket.

Pandemi

En pandemi er en epidemi som har spredt seg til et større geografisk område enn en epidemi, og som påvirker en betydelig del av verdens befolkning i flere verdensdeler (NHI).

Parallelleksport

Eksport av legemidler utført av selskaper som er uavhengig av markedsføringstillatelsen (MT-innehaver) til legemidlene. Legemidler som parallelleksporteres fra Norge er i utgangspunktet produsert og pakket med henblikk på det norske markedet.

Penicilliner

Dette er den gruppe av antibiotika som er mest anvendt i Norge, Det er 9 ulike penicilliner som anvendes i Norge

Ph.Eur.

"*The European Pharmacopeia*" (eng.), Den europeiske farmakopé på norsk, inneholder krav til standarder for kvalitetskontroll av legemidler i Europa. Farmakopén publiseres av "*European Directorate for the Quality of Medicines*" (eng.) under Europarådet og inneholder bl.a. standardiserte metoder for kvalitetsanalyse og kvalitetskrav.

Prosjekt B180

Helse Vest RHF har fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å etablere et beredskapslager for legemidler både for primær- og spesialisthelsetjenesten på norsk jord for opptil 6 måneders forbruk (nivå 2). B180 omfatter etablering av beredskapslager for primær- og spesialisthelsetjenesten.

SGEI

Dette er forkortelse for "*services of general economic interest*" (eng.).

Spekter (antibiotika)

Med dette menes hvilke typer av bakterier som vil bli påvirket (drept eller ute av stand til å formere seg) for gitte antibiotika. De ulike antibiotika har ulik effektivitet for de ulike bakterietypene. Ved behandling av en bakterieinfeksjon er det viktig at det brukes et antibiotikum som er potent for den relevante bakterietypen.

Sterile produkter

Et sterilt produkt er et bakteriefritt produkt. Legemidler som skal injiseres må være sterile. Det finnes flere produksjonsmåter for å oppnå sterile produkter.

Syntese

Med syntese menes en kjemisk prosess hvor kjemiske substanser reagerer med hverandre og danner nye kjemiske substanser som isoleres. De fleste virkestoffer framstilles i en syntetisk prosess.

Trinnpris

I trinnprissystemet reduseres prisen på et legemiddel trinnvis med faste kuttsatser etter at legemidlet har mistet patentbeskyttelse, fått konkurranse fra likeverdige legemidler og kommet på Legemiddelverkets liste over byttbare legemidler.

Ukurans

Varer som ikke kan selges eller kun kan selges til redusert pris. Årsaker kan være overskredet godkjent holdbarhetsdato, kvalitetssvikt, endring i legemiddellisten for beredskapslager eller prisendringer.

Virkestoff

Se API

WHO

Dette er World Health Organization (Verdens Helseorganisasjon) (www.who.int)

Organisering av arbeidet

Styringsgruppen - Medlemmer

Tabell 1: Tabellen viser en oversikt over medlemmene i styringsgruppen.

Rolle	Navn	Tittel	Organisasjon
Leder av styringsgruppen	Johan Røstad	Divisjonsdirektør	Divisjon kvalitet og forløp, Helsedirektoratet
Prosjekteier	Torgersen	Avdelingsdirektør	Avdeling retningslinjer og fagutvikling, Helsedirektoratet
	Morten Græsli		
Medlem	Sayeh Ahrabi	Områdedirektør	Område Legemiddelforsyning, Legemiddelverket
Medlem	Ulf Reidar Dahle	Fagdirektør	Område for smittevern, Folkehelseinstituttet
Medlem	Tore Prestegard	Administrerende Direktør	Sykehusapotekene HF
Medlem	Gunn Fredriksen	Seniorrådgiver	Helse Midt RHF
Medlem	Kristian Krogshus	Kommuneoverlege	Moss kommune
Medlem	Catherine Capdeville	Hub-leder Helseindustri	Innovasjon Norge
Medlem	Karin Øyaas	Seniorrådgiver	Avdeling Industri, SIVA

Prosjektgruppen – Medlemmer

Prosjektmedarbeiderne er enten oppnevnt direkte basert på sin erfaring og kompetanse eller utnevnt av sin arbeidsgiver. Prosjektet er organisert med en prosjektgruppe som har hovedansvar for arbeidet i prosjektet. Helsedirektoratet har prosjektleder og er ansvarlig for utarbeidelse av mulighetsstudien og å administrere og gjennomføre prosjektet.

Øvrige medlemmer har ansvar for å delta på møter (telefon/Skype eller fysisk), gi innspill på forslag til anbefalinger og rapportutkast, samt forankre arbeidet inn mot sine fagmiljøer hvis dette er relevant. All informasjon relatert til felles prosjektmøter har blitt sendt til alle prosjektmedarbeiderne.

Tabell 2: Tabellen viser en oversikt over medlemmene i prosjektgruppen.

Rolle	Navn	Tittel	Organisasjon
Prosjektleder	Arne-Petter Sanne	Seniorrådgiver	Helsedirektoratet, Retningslinjer og fagutvikling
Prosjektstøtte	Bendik Nikolai Kvingan	Rådgiver	Helsedirektoratet, Retningslinjer og fagutvikling
Prosjektstøtte	Per Olav Kormeset	Ekstern konsulent	Helsedirektoratet, Retningslinjer og fagutvikling (innleid)
Prosjektdeltaker	Kirsten Hjelle	Seniorrådgiver	Helsedirektoratet, Retningslinjer og fagutvikling
Prosjektdeltaker	Knut Erlend Bergan	Seniorrådgiver	Helsedirektoratet, Helserett og bioteknologi
Prosjektdeltaker	Pernille Dehli	Seniorrådgiver	Helsedirektoratet, Global helse og dokumentasjon
Prosjektdeltaker	Kristine Bryde-Erichsen	Seniorrådgiver	Helsedirektoratet, Finansiering

Rolle	Navn	Tittel	Organisasjon
Prosjektdeltaker	Geir Brandborg	Seniorrådgiver	Helsedirektoratet, Finansiering
Prosjektdeltaker	Vegard Kvilesjø	Rådgiver	Helsedirektoratet, Finansiering
Prosjektdeltaker	Sverre Harbo	Seniorrådgiver	Helsedirektoratet, Avdeling spesialisthelsetjenester
Prosjektdeltaker	Christine Årdal	Seniorforsker	Resistens og infeksjonsforebygging, FHI
Prosjektdeltaker	Jo Klaveness	Professor	Seksjon for farmasøytisk kjemi, UiO
Prosjektdeltaker	Håvard Kirkevold	Provisorfarmasøyt	Mangelsenteret
Prosjektdeltaker	Marion Neteland	Spesialrådgiver/ farmasøyt	Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (KAS)
Prosjektdeltaker	Sigurd Høye	Leder/ Førsteamanuensis	Antibiotikasenteret for primærmedisin (ASP) / Avdeling for allmennmedisin, UiO
Prosjektdeltaker	Håvard Sletta	Forskningsleder	Sintef
Prosjektdeltaker	Alf Glein Melbye	Forskningssjef	Sintef Katapultsenteret <i>manufacturing technology</i> (gjennom SIVA)
Prosjektdeltaker	Monica Larsen	Seniorrådgiver	Legemiddelindustrien (LMI)
Prosjektdeltaker	Hanne Mette Dyrli	Daglig leder	The Life Science Cluster
Prosjektdeltaker	Kjetil Berg Kristensen	Daglig leder	Farma Norge
Prosjektdeltaker	Eirik Sverrisson	Prosjektleder	Sykehusinnkjøp

Referansegruppen - Medlemmer

Tabell 3: Tabellen viser en oversikt over medlemmene i referansegruppen.

Navn	Tittel/Organisasjon
Arnfinn Aarnes	Seniorrådgiver Funksjonshemmedes Fellesorganisasjon
Anne Kjersti Fahlvik	Områdedirektør, Næringsutvikling og nyskaping, NFR
Ann-Tove Kongsnes	Investeringsdirektør, Investinor
Arnhild Dordi Gjønnes	Advokat, Næringspolitisk avdeling, NHO
Marianne Breiland	Rådgiver, LO
Kristoffer Erstad	Forsvarets logistikkorganisasjon
Kristian Tonby	Legeforeningen
Line Hasund	Spesialrådgiver, Sykepleierforbundet
Katrine Bøvre	Norske Sykehusfarmasøytters Forening
Hege Helm	Daglig leder, Norsk Farmasøytisk Selskap
Urd Andestad	Leder, Norges Farmaceutiske Forening
John Lind-Nilsen	Grossistforeningen
Oddbjørn Tysnes	Direktør næringspolitikk, Apotekforeningen
Kjetil Leon Bordvik	Seniorrådgiver, Avd. for helse, utd. og menneskerettigheter, Norad
Enrico Baraldi	Prof. of Industrial Engineering & Management, Uppsala universitet
Elling Berg	Country Manager Denmark and Norway, Orion Pharma
Kjell Erik Nordby	CEO, Vistin
Leif Rune Skymoen	CEO, Curida
Bjørn Lie	Administrerende direktør, Takeda Norge
Anders Fallang	PhD, Medical Lead, Pfizer
Hans Petter Strifeldt	Myndighetskontakt, MSD
Knut Danielsen	Senior Director API R&D, Xellia

Referansegruppens mandat er følgende:

Referansegruppen består av ressurspersoner som intervjues, konsulteres ved behov og gir innspill til utkast og deler av mulighetsstudien. Gruppens medlemmer bidrar i personlig kapasitet ved å dele kompetanse og innsikt fra sitt perspektiv – med det formål å styrke mulighetsstudien. Referansegruppen er rådgivende og har ingen beslutningsmyndighet.

Mulighetsstudie for antibiotikaproduksjon

Utgitt

30.03.2022

Utgitt av

Helsedirektoratet

Telefon 810 20 050

E-post postmottak@helsedir.no

Postadresse

Pb. 220 Skøyen, 0213 Oslo

Besøksadresse

Vitaminveien 4, Oslo

Forsidefoto

© Keng Po Leung/Mostphotos

Design

Itera as

www.helsedirektoratet.no