



Folkhälsomyndigheten

Definiera och värdera antibiotika med tillgänglighetsproblem

Delrapport 1 i regeringsuppdrag om Tillgänglighet till antibiotika



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

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

© Folkhälsomyndigheten, 2017.

Artikelnummer: 01229-2017-1

Innehåll

| | |
|---|----|
| Förkortningar och ordförklaringar | 4 |
| Sammanfattning | 5 |
| Modell för regelbunden analys | 7 |
| Omvärldsbevakning | 7 |
| Rådgivande möten med samrådande myndigheter, referensgrupp och experter | 7 |
| Internationell utblick | 7 |
| Identifiering av resistenstyper | 7 |
| Värdering och prioritering av resistenstyper | 7 |
| Antibiotika i "pipeline" | 8 |
| Modell för att definiera, prioritera och kategorisera antibiotika | 9 |
| Definition av begreppet tillgänglighet | 9 |
| Figur 1. Modell för arbetsgång | 9 |
| Risk för otillräcklig tillgänglighet | 10 |
| Bedömning avseende medicinskt värde för antibiotika med risk för otillräcklig tillgänglighet | 10 |
| Kategorisering för specifika åtgärder | 12 |
| Diskussion | 13 |
| Referenser | 15 |
| Bilaga 1 | 16 |
| Samverkan med externa aktörer | 16 |
| Bilaga 2 | 17 |
| Bedömning 2017 enligt modell | 17 |
| Högriskresistenstyper | 17 |
| Antibiotika i "pipeline" | 19 |
| Antibiotika med risk för otillräcklig nationell tillgänglighet, bedömda avseende medicinskt värde enligt framtagen modell, 2017 | 19 |
| Kategorisering av antibiotika/produkter av särskilt medicinskt värde för behov av specifika åtgärder, 2017 | 21 |
| Referenser | 23 |

Förkortningar och ordförklaringar

AIP: Apotekets inköpspris

DDD: Definierad dygnsdos, enligt WHO

ESBL: Enterobacteriaceae som producerar extended spectrum betalactamases,

ESBL_{carba}: Karbapenemresistenta Enterobacteriaceae

Högriskresistenstyper: Resistenstyper det vill säga bakterier med specifika resistensegenskaper relevanta för detta uppdrag mot vilka det idag finns ett uttalat behov av effektiva antibiotika

LV: Läke medelsverket

MAH: Läke medelsföretag som innehar försäljningstillstånd (Marketing Authorisation Holder)

MDR: Multi drug resistance (multiresistens)

MRSA: Meticillinresistenta *Staphylococcus aureus*,

PNSP: *Streptococcus pneumoniae*, ej penicillinkänslig

TLV: Tandvårds- och läke medelsförmånsverket

VRE: Vankomycinresistenta enterokocker

Sammanfattning

I Folkhälsomyndighetens uppdrag ingår att analysera samtliga i Sverige idag tillgängliga antibiotika avseende risk för otillräcklig tillgänglighet och göra en bedömning av det medicinska värdet för identifierade produkter. Syftet med detta delmål är att ta fram en modell för att definiera och kategorisera antibiotika med risk för otillräcklig tillgänglighet som bedöms vara av särskilt medicinskt värde, samt att göra en bedömning enligt framtagen modell för året 2017. Arbetsgången och tillämpningen av delmål 1 ligger till grund för övriga delmål i detta uppdrag för att tillförsäkra framtida tillgänglighet och ansvarsfull användning av antibiotika.

I samråd med berörda myndigheter, referensgrupp och utvalda kliniska experter har en trestegsmodell tagits fram för detta ändamål. Först identifieras befintliga godkända och marknadsförda antibiotika på nivån formulering och styrka, avseende risk för otillräcklig tillgänglighet. Denna bedömning baseras på parametrar som årligt försäljningsvärde och antal innehavare av försäljningstillstånd (MAH) både i Sverige och Europa, samt förekomst av bristsituationer. Även antibiotika förskrivna på licens under de senaste 5 åren identifieras. I ett andra steg föreslås en prioriteringstabell för att värdera produkter som bedömts ha risk för otillräcklig tillgänglighet enligt ovan, avseende medicinskt värde med hjälp av specifika kliniska parametrar. Slutligen kategoriseras antibiotikaprodukter bedömda att vara av ”särskilt medicinskt värde” för olika åtgärdsmodeller vilka beskrivs under delmål 2, 3 och 4. I uppdraget ingår även omvärldsbevakning, dels avseende relevanta högriskpatogener och dels för antibiotika under sen klinisk utvecklingsfas som kan komma att godkännas inom de närmaste åren.

Därefter har denna modell applicerats för år 2017.

Arbetsgången, specifika parametrar och aktuell bedömning för 2017 har förankrats med samarbetspartners. Det slutliga utformandet samt aktuell bedömning görs av Folkhälsomyndigheten.

Bedömningen avseende framtida tillgänglighet till antibiotika av särskilt medicinskt värde försvåras av att resistensläget är föränderligt samt att nya registreringar och avregistreringar av befintliga antibiotika sker kontinuerligt. Även bedömning av medicinskt värde kan komma att förändras beroende av introduktion av nya antibiotika, ett föränderligt resistensläge och uppdaterade behandlingsrekommendationer. Vi föreslår därför att analysen, som baseras på föregående års data, bör uppdateras regelbundet förslagsvis vartannat år.

Bakgrund

För att minska risken för att patienter i Sverige inte får tillgång till viktiga antibiotika måste dessa först definieras och identifieras, för att sedan utreda behov av specifika åtgärder (1, 2). Antibiotika kan bedömas ha ett särskilt medicinskt värde dels för den enskilda patienten eller patientgruppen, dels för att minska smittspridning samt även ur ett samhällsperspektiv med målet att minimera biverkningar och bromsa resistensutvecklingen (3). I begreppet ”av särskilt medicinskt värde” ingår även att det finns få eller inga alternativa behandlingar.

Detta kan gälla både nyligen godkända antibiotika med marknadsskydd, äldre i Sverige marknadsförda generikautsatta antibiotika och de som är godkända i andra länder och endast finns tillgängliga i Sverige via licensförskrivning. Det finns ett behov av att regelbundet identifiera och prioritera bakterieagens med specifika resistensegenskaper (resistenstyper), mot vilka det idag finns ett uttalat behov av effektiva antibiotika. Det är även viktigt att kontinuerligt bevaka antibiotika under klinisk utveckling som kan komma att godkännas inom den närmaste framtiden.

Folkhälsomyndigheten har fått i uppdrag att ta fram en modell för att analysera samtliga i Sverige idag tillgängliga antibiotikaprodukter avseende risk för otillräcklig tillgänglighet och för bedömning och prioritering av det medicinska värdet. Den beskrivna arbetsgången och tillämpningen för detta delprojekt ska kunna ligga till grund för de övriga delprojekten i detta uppdrag för att tillförsäkra framtida tillgänglighet och ansvarsfull användning av antibiotika. Modellen bör vara flexibel och applicerbar i ett föränderligt resistensläge.

I bilaga 2 presenteras en bedömning enligt framtagen modell för året 2017.

Modell för regelbunden analys

Omvärldsbevakning

Rådgivande möten med samrådande myndigheter, referensgrupp och experter

Under våren 2017 har ett antal rådgivande möten samt muntlig och e-kommunikation hållits med samrådande myndigheter, utvalda experter och med projektgrupp från Nasjonalt Folkehelseinstitutt (Norwegian Institute of Public Health). Se bilaga 1.

Internationell utblick

I Norge pågår ett liknande initiativ med avsikt att förbättra tillgänglighet till viktiga antibiotika. Detta fokuserar främst på intravenösa preparat som används inom slutenvården och utförs inte som ett regeringsuppdrag. Då logistiken för läkemedelsförsörjning skiljer sig i väsentliga delar kan våra länder inte använda samma modell, men vi har haft två fysiska möten och utbytt viktiga erfarenheter.

Identifiering av resistenstyper

Identifiera vad som finns publicerat avseende beskrivning och prioritering av bakterieagens med specifika resistensegenskaper (resistenstyper), mot vilka det idag finns ett uttalat behov av effektiva antibiotika. För att bedöma och förutse situationen i Sverige krävs analys av data avseende prevalens och trender från publicerade rapporter och från befintliga nationella och internationella övervakningssystem (4). Då det från många källor kan vara svårt att särskilja data avseende bärarskap eller infektioner, beaktas i första hand invasiva isolat som orsakat infektion, men om nödvändigt beaktas data gemensamt för dessa provtagningskällor.

Värdering och prioritering av resistenstyper

Respektive resistenstyp bedöms utifrån svenska förhållanden, poängsätts och resultatet sammanställs. Resistenstyper listade i tabell 1 bedöms och poängsätts enligt tabell 2 och resultatet sammanställs i tabell 3. Resistenstyper som får höga poäng i tabell 3 bedöms utgöra en nuvarande eller potentiell höggradig medicinsk risk i Sverige och identifieras som högriskresistenstyper. Två nivåer/grupper högriskresistenstyper definieras. Brytpunkt för att avgränsa högriskresistenstyper fastställs av Folkhälsomyndigheten i samråd med oberoende rådgivande experter.

Tabell 1. Patogener respektive bakterieagens med specifika resistensegenskaper (resistenstyper) relevanta för detta uppdrag.

| Resistenstyp | Referens |
|--------------|----------|
| a | |
| b | |
| c | |

Värdering och prioritering av resistenstyper utförs med hjälp av kriterier i tabell 2.

Tabell 2. Kriterier för värdering av identifierade resistenstyper.

| Kriterium/Poäng | 1 | 2 | 3 |
|---|---|--|---|
| Trend vid infektion^a | Minskande incidens | Stabil incidens | Ökande incidens |
| Behandlings- möjligheter och behov (inkluderat AMR^b) | Medicinsk behandling med acceptabel säkerhets- och ekologisk profil finns tillgänglig | Etablerad medicinsk behandling finns men det föreligger behov av effektivare eller säkrare behandling, specifik beredningsform | Effektiv behandling saknas eller är starkt begränsad på grund av antibiotikaresistens |
| Behov av sjukvårdsresurser, primärvård och sjukhusvård per patient med aktuell infektion | Patogenen/ resistenstypen orsakar infektioner som föranleder mycket lågt behov av sjukvårdsresurser | Patogenen/ resistenstypen orsakar infektioner som föranleder lågt till måttligt behov av sjukvårdsresurser | Patogenen/ resistenstypen orsakar infektioner som föranleder ett betydande behov av sjukvårdsresurser |

^a främst avseende invasiva infektioner.

^bAMR: Antimikrobiell resistens

Tabell 3. Prioritering av identifierade resistenstyper för identifiering av högriskresistenstyper. En rad per resistenstyp (1-3 poäng per kolumn enligt definition i tabell 2).

| Resistenstyp | Trend | Behandlings- möjligheter och behov | Sjukvårds- resurser | Summa poäng |
|--------------|-------|--|------------------------|----------------|
| a | | | | |
| b | | | | |
| c | | | | |

Antibiotika i "pipeline"

En omvärldsanalys utförs för att identifiera potentiellt kommande godkännanden av nya antibiotika med potentiell aktivitet mot definierade högriskresistenstyper, mot vilka det idag saknas eller finns mycket få behandlingsalternativ. En tabell tas fram över antibiotika som är under klinisk utveckling i fas 2 eller fas 3 och därför kan komma att godkännas i Europa under de närmaste tre åren med information om utmärkande antibakteriellt spektrum med fokus på förväntad aktivitet mot högriskresistenstyper.

Tabell 4. Antibiotika under klinisk utveckling, fas 2 och fas 3, med potentiell aktivitet mot identifierade högriskresistenstyper.

| Antibiotikum (företag) | Klinisk utvecklingsfas | Antibiotikaklass | Formulering | Potentiell stabilitet/aktivitet mot |
|------------------------|------------------------|------------------|-------------|-------------------------------------|
| a | | | | |
| b | | | | |
| c | | | | |

Bedömning avseende medicinskt värde utförs först i samband med en positiv bedömning av den Europeiska läkemedelsmyndigheten, alternativt godkännande genom den europeiska ömsesidiga proceduren.

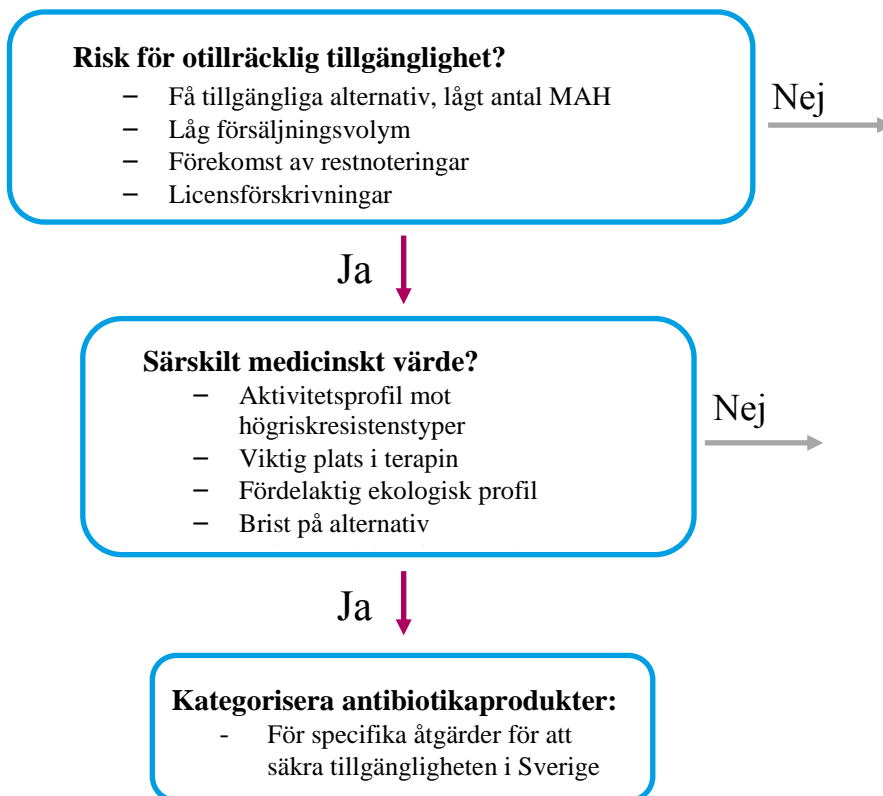
Modell för att definiera, prioritera och kategorisera antibiotika

Utarbetad modell för att definiera, prioritera och kategorisera antibiotika som bedöms vara av särskilt medicinskt värde men som riskerar en bristande tillgänglighet på marknaden.

Definition av begreppet tillgänglighet

Samtliga antibiotika inklusive formuleringar och styrkor som är godkända och marknadsförs i Sverige.

Figur 1. Modell för arbetsgång



Risk för otillräcklig tillgänglighet

Tillgängliga antibiotika samt licensläkemedel analyseras avseende om det föreligger risk för bristande tillgänglighet. Parametrar som används är antal läkemedelsföretag med försäljningstillstånd i Sverige (inklusive och exklusive parallellimport); försäljning i DDD; årligt försäljningsvärde (AIP), pris per dos, restnoteringar och licensförskrivningar. Restnoteringar diskuteras utförligare i Delrapport 3. En jämförande analys görs av försäljning och styckpris i utvalda europeiska länder. Licensläkemedel definieras i detta sammanhang som antibiotika som inte är godkända i Sverige och som har förskrivits på licens av svenska läkare under de senaste 5 åren.

Analys av observerade avregistreringsfrekvenser vid olika nivåer av årligt försäljningsvärde för antibiotika respektive samtliga läkemedel i Sverige indikerar att vid ett årligt försäljningsvärde som överstiger 1,5 miljon kronor är risken för avregistrering lägre än 10 %, se delrapport 2. Eftersom många faktorer spelar in har vi använt en årlig intäkt på under 4 miljoner kronor som riktvärde för att ligga i riskzonen för bristande tillgänglighet på grund av dålig lönsamhet.

Risk för otillräcklig tillgänglighet definieras som tillgängliga produkter med:

- 1-2 försäljningstillståndsinnehavande läkemedelsföretag, exklusive parallellimport samt
- Årligt försäljningsvärde (AIP) under 4 000 000 kronor och/eller
- Kända bristsituationer med medicinska konsekvenser och/eller
- Licensläkemedel

Bedömning av risk för otillräcklig tillgänglighet

I Sverige tillgängliga antibiotika inklusive aktuella formuleringar och styrkor listas och analyseras avseende tillgänglighet i Sverige, enligt framtagen mall som kan justeras och kompletteras vid behov.

Bedömning avseende medicinskt värde för antibiotika med risk för otillräcklig tillgänglighet

Bedömningen av aktuella antibiotika inklusive formuleringar och styrkor utförs med hjälp av nedan framtagen tabellmall vilken bör uppdateras kontinuerligt, förslagsvis vartannat år (tabell 5). Bedömningen baseras på aktivitetsprofil, plats i terapin, ekologisk profil, möjliga behandlingsalternativ och om unik beredningsform eller styrka till särskilda patientgrupper, till exempel barn. Prioritering görs av Folkhälsomyndigheten i samråd med referensgrupp och experter.

Tabell 5. Mall för bedömning avseende "särskilt medicinskt värde".

I Sverige godkända antibiotika/produkter identifierade att ha risk för tillgänglighetsproblem enligt definition. Bedömning görs för aktuellt period då modellen appliceras.

| Substans/ produkt ^a | Beredningsform | Styrka | Aktivitetsprofil ^b | | | | | | | Plats i terapi ^c | Ekologisk profil ^d | Brist på alternativ ^e | Beredningsform/unik styrka ^f | Summa | AIP ^g 2016 (milli kr) | AIP/dos | Antal MAH i Europa | Försäljningsvärde i Europa 2016 (milj. Euro) |
|-----------------------------------|----------------|--------|-------------------------------|--------|-------------------|------|------|-----|------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|---|-------|----------------------------------|---------|--------------------|--|
| | | | ESBL carb ^a | MDR PA | MDR Acinetobacter | ESBL | MRSA | VRE | PNSP | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

^a Identifierad ha risk för dålig tillgänglighet

^b Aktivitetsprofil. Bedöm för varje aktuell resistenstyp

4 god effekt mot högriskresistenstyper Grupp 1 (röd)

2 god effekt mot högriskresistenstyper med Grupp 2 (rosa), alt. måttlig effekt mot högriskresistenstyper Grupp 1

0 saknar eller svag effekt mot högriskresistenstyper

^c Plats i terapi

4 rekommenderat förstahandsval vid behandling av vanliga infektioner (nationella rekommendationer och vårdprogram, regionala och lokala PM mm)

2 rekommenderat till specifika grupper eller rekommenderat alternativ vid behandling av vanliga infektioner

0 rekommenderas/ används sällan.

^d Ekologisk profil

2 välkänd antibiotikaklass utan signifikanta resistensproblem, allvarliga antibiotikaassocierade diarréer eller annan påverkan på normala mikrobiotot. Alternativt smalt antibakteriellt spektrum.

0 hög risk eller okänd risk för resistensproblem, allvarliga antibiotikaassocierade diarréer eller annan påverkan på normala mikrobiotot. Alternativt brett antibakteriellt spektrum.

^e Brist på behandlingsalternativ

4 inga/få alternativa behandlingar, betydande kliniska konsekvenser vid brist, till exempel allvarliga biverkningar, betydligt sämre alternativ etc.

2 finns alternativa behandlingar men brist leder till kliniska konsekvenser till exempel behov av slutenvård, fler biverkningar, ekologiskt sämre etc.

0 finns godtagbara alternativ, utan påtagliga kliniska konsekvenser

^f Beredningsform/unik styrka

4 viktig/översattlig beredningsform/unik styrka för specifika patientgrupper till exempel barn

2 beredningsform/styrka prioriterad för specifika patientgrupper

0 ej relevant

^g Apotekens inköpspris, det vill säga företagets intäkt från apotek alternativt landsting

Kategorisering för specifika åtgärder

Antibiotika med risk för tillgänglighetsproblem och identifierade vara av särskilt medicinskt värde kategoriseras utifrån om de bör vara föremål för specifika åtgärder. Dessa åtgärder kan omfatta dels alternativa ekonomiska ersättningsmodeller, rekommendation om upphandling av lager, möjlighet till justering av styckpris, eller någon variant av nationellt lager.

Kategorierna som vi har definierat är:

- Nya antibiotika med marknadsskydd
- Rekvisitionsantibiotika utan marknadsskydd
- Förskrivningsantibiotika utan marknadsskydd
- Kritiska sällanantibiotika; rekvisitions- eller förskrivningsläkemedel med allvarliga konsekvenser vid brist, till exempel smittskyddsläkemedel
- Licensantibiotika

Vilka samt hur många produkter som bör kategoriseras för specifika åtgärder beslutas av Folkhälsomyndigheten.

Diskussion

Att förutspå vilka antibiotikaprodukter som ligger i riskzonen för otillräcklig tillgänglighet i Sverige kommer alltid innebära ett stort mått av osäkerhet. Vi har primärt utgått från ekonomiska parametrar eftersom det är troligt att kommersiella företag kontinuerligt gör ekonomiska överväganden över olika produkters lönsamhet. Dock finns det andra faktorer som spelar in såsom logistiska förutsättningar, praktiska aspekter gällande råvaruleverantörer och tillverkare och inte minst företagets good-will.

Vi utgick från en generell analys av sannolikheten för avregistrering av en produkt relaterat till årligt försäljningsvärde och fann att antibiotika inte skiljer sig mot andra läkemedel i detta avseende. Vi valde att fokusera på produkter som hade ett årligt försäljningsvärde lägre än 4 miljoner kronor och som marknadsfördes under föregående år av högst två företag. Parallelimporterade läkemedel är undantagna, då dessa ofta har en mycket osäker leveranssäkerhet. Bedömningen gjordes att i de fall det finns många läkemedelsföretag (det vill säga stor generisk konkurrens) så anses produkten lönsam och därmed är risken för tillgänglighetsproblem mindre. Även försäljning och antal generika i övriga europeiska länder togs hänsyn till.

En stark osäkerhetsfaktor är att det i dagsläget är så gott som omöjligt att få information om antal tillverkare och råvaruleverantörer för en viss antibiotika. Detta är konfidentiella uppgifter som endast företagen själva och Läkemedelsverket (LV) har tillgång till. Enligt uppgifter från LV är det ett önskemål att det ska finnas en alternativ produktionsplats, men det är inte ett krav som kan ställas vid godkännandet av läkemedlet. Flera läkemedelsföretag kan anlita samma tillverkare eller råvaruleverantör varför ett produktionsstopp kan få vidsträckta och svåröversägliga konsekvenser. Tillgång till denna information, vilken kan vara avidentifierad för företagsnamn, skulle väsentligt förbättra möjligheten att förutspå kommande tillgänglighetsproblem

Vår bedömning utgår från nivåerna: substans, formulering och styrka. I många fall marknadsförs olika förpackningsstorlekar av samma styrka vilket ofta styrs av gällande behandlingsrekommendationer, men vi valde att inte gå till denna detaljnivå. I en bristsituation för specifik förpackningsstorlek går detta ofta att lösa. Dock bör behovet av specifika förpackningsstorlekar beaktas vid övervägande om prisjustering. Det framkom att orala suspensioner eller låga styrkor, avsedda till exempel till barn, ofta har en hög risk för dålig tillgänglighet enligt modellens parametrar.

Även tidigare rapporterade bristsituationer kan ge vägledning om risk för tillgänglighetsproblem. Idag saknas en övergripande övervakning och rapportering av bristsituationer i Sverige. Ett mer systematiskt rapportering skulle möjliggöra en bättre uppföljning, vilket skulle göra det lättare att identifiera sårbara substanser på ett bättre sätt. Dock kan det finnas många orsaker till restnoteringar. ”Tekniska brister” hos grossist eller apotek kan bero på att enskilda företag inte tillhandahåller på grund av att de inte är ”periodens vara” men då finns vanligen

likvärdigt alternativ tillgängligt. Allvarligare brister är de som får kliniska konsekvenser i vården när inga motsvarande alternativ finns att tillgå. I denna utredning har därför stor vikt lagts vid brister uppmärksammade av vården, som komplement till brister rapporterade från apotek- och grossistledet.

Steg 2 i modellen är att göra en värdering av ”särskilt medicinskt värde” för samtliga produkter som identifierats ha risk för otillräcklig tillgänglighet enligt beskrivna parametrar. Val av parametrar samt aktuell värdering för 2017 gjordes i samråd med referensgruppen och utvalda experter och beskrivs i bilaga 2 till denna delrapport. Detta för att kritiskt utvärdera det kliniska behovet och nedprioritera produkter som används sällan främst för att det finns tillgång till mer fördelaktiga alternativ. Den slutliga bedömningen samt hur produkterna skall kategoriseras för föreslagna åtgärder görs av Folkhälsomyndigheten.

I Sverige utgör antibiotika som endast kan förskrivas på licens efter ansökan till Läkemedelsverket ett betydande tillgänglighetsproblem. En ansökan om ett nationellt godkännande av ett äldre läkemedel upplevs ofta vara en arbetskrävande och kostsam procedur och företagen kan inte åläggas att ansöka om registrering. Berörda företag bör därför i möjligaste mån ges incitament till registrering, informeras om prioriteringen av aktuell produkt och det rådande kliniska behovet i Sverige. Önskvärt vore om produkter som förskrivits på licens under många år och prioriteras högt i den framtagna modellen, till exempel Pyrazinamid som ingår i rekommenderad standardbehandling vid tuberkulos, skulle kunna erbjudas förenklat registreringsförfarande. För närvarande utreds regelverket för licenser av Läkemedelsverket. Möjligheten att kunna ansöka om licens på landstingsnivå istället för som nu till enskild patient eller på kliniknivå skulle betydligt förbättra tillgängligheten till viktiga licensläkemedel. Vi föreslår alltså att hög prioritering avseende medicinskt värde enligt föreslagen modell i detta regeringsuppdrag skall kunna tas med i Läkemedelsverkets bedömning vid kommande licensansökningar och registreringsansökningar av berörda produkter.

Bedömningen avseende framtida tillgänglighet till antibiotika av särskilt medicinskt värde försvåras av att resistensläget är föränderligt samt att nya registreringar och avregistreringar av befintliga antibiotika sker kontinuerligt. Även bedömning av medicinskt värde kan komma att förändras beroende av introduktion av nya antibiotika, ett föränderligt resistensläge och uppdaterade behandlingsrekommendationer. Vi föreslår därför att analysen, som baseras på föregående års data, bör uppdateras regelbundet förslagsvis vartannat år.

Referenser

1. Pulcini C, Mohrs S, Beovic B, et al. Forgotten antibiotics: a follow-up inventory study in Europe, the USA, Canada and Australia. *Int J Antimicrob Agents*. 2017. 49(1):98-101.
2. Årdal C, Outtersen K,, Hoffman,S, et al. International cooperation to improve access to and sustain effectiveness of antimicrobials. *Lancet* 2016; 387: 296–307.
3. Gross A, Johannes R, Gupta V, et al. The effect of a piperacillin/tazobactam shortage on antimicrobial prescribing and *Clostridium difficile* risk in 88 US medical centers. *Clinical Infectious Diseases*. 2017;65(4):613–8.
4. WHO. List of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Feb 2017.

Bilaga 1

Samverkan med externa aktörer

Samverkande myndigheter och organisationer

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Socialstyrelsen (SOS)

Läkemedelsverket (LV)

Sveriges kommuner och landsting (SKL)

Rådgivande referensgrupp

Håkan Hanberger, infektionsläkare LIU ordförande RAF

Daniel Bremell, infektionsläkare GU

Anders Lignell infektionsläkare Läkemedelsverket

Katarina Hedin, specialist i allmänmedicin, Kronoberg

Anders Ternhag, infektionsläkare KS och Folkhälsomyndigheten

Christian Giske, klinisk bakteriolog KS

Möte med referensgruppen hölls på Folkhälsomyndigheten 2017-03-13, samt konsultation via e-post under maj och juni 2017.

Folkhälsomyndighetens samverkansgrupp för stramafrågor

Workshop 2017-05-09 samt konsultation via e-post under maj och juni 2017.

Referensgruppen för antibiotikafrågor (RAF)

Konsultation 2016-08-30 och 2017-09-16

Konsultation muntligt och via e-post maj-juni 2017 med

Tuberkulosspecialister: Judith Bruchfeld infektionsläkare Karolinska

universitetssjukhuset Solna och Jerker Jonsson infektionsläkare

Folkhälsomyndigheten.

Specialister i barnmedicin: Percy Nilsson Wimar SUS och Johan Kaarme

Akademiska sjukhuset.

Läkemedelsansvarig Paulina Dalemo Karolinska universitetssjukhuset Solna.

Nasjonalt Folkehelseinstitutt (Norwegian Institute of Public Health)

Möte på Folkhälsomyndigheten 2016 –

Projektgrupp:

Jostein Johnsen

Karianne Johanssen

med flera.

Möte på Nasjonalt Folkehelseinstitutt 2017-02-08

Bilaga 2

Bedömning 2017 enligt modell

Högriskresistenstyper

Tabell 6. Patogener respektive bakterieagens med specifika resistensegenskaper (resistenstyper) relevanta för detta uppdrag. Se referenslista nedan.

| Resistenstyp | Referens |
|---|--|
| MDR Pseudomonas | 1 (critical), 2, 3, 4, 5 (serious), 7 |
| MDR Acinetobacter | 1 (critical), 2, 3, 4, 5 (serious), 7 |
| ESBL _{carba} | 1 (critical), 2, 3, 4, 5 (urgent), 6, 7, 8 |
| VRE | 1 (high), 2, 3, 4, 5 (serious), 7, 8 |
| MRSA | 1 (high), 2, 3, 4, 5 (serious), 7, 8 |
| Helicobacter pylori, makrolidresistent | 1 (high), 7, 8 |
| Campylobacter spp, flourokinolonresistent | 1 (high), 5 (serious) |
| Salmonella spp., flourokinolonresistent | 1 (high), 5 (serious) |
| MDR N. gonorrhoeae | 1 (high), 5 (urgent) |
| PNSP | 1 (medium), 5 (serious), 7, 8 |
| Haemophilus influenzae, ampicillinresistent | 1 (medium), |
| MDR Shigella spp. | 1 (medium), 5 (serious) |
| ESBL | 2, 3, 4, 5 (serious), 6, 7, 8 |
| MDR M. tuberculosis | 5 (serious), 9 |
| Clostridium difficile | 2 (urgent), 7, 8 |

MRSA = meticillinresistent Staphylococcus aureus, VRE = vankomycinresistent enterokocker, ESBL Enterobacteriaceae som producerar extended spectrum betalactamases, ESBL_{carba} = karbapenemresistent Enterobacteriaceae. PNSP= *Streptococcus pneumoniae*, ej penicillinkänslig, MDR = multi drug resistance (multiresistens). N. gonorrhoeae = Neisseria gonorrhoeae, M. tuberculosis = Mycobacterium tuberculosis,

Folkhälsomyndighetens bedömning 2017:

Högriskresistenstyper grupp 1: ESBLcarba, MDR Pseudomonas spp., MDR Acinetobacter spp. (markerat i mörkrosa)

Högriskresistenstyper grupp 2: ESBL (ej carba), MRSA, VRE, PNSP, MDR N. gonorrhoeae, MDR M. tuberculosis (markerat i ljusrosa)

Tabell 8. Folkhälsomyndighetens bedömning av resistentstyper för Sverige 2017, i samråd med experter.

| Resistentstyp | Trend | Behandlings- möjligheter och behov | Sjukvårds- resurser | Summa poäng |
|--|-------|--|------------------------|----------------|
| ESBLcarba | 3 | 3 | 3 | 9 |
| MDR Pseudomonas | 3 | 3 | 3 | 9 |
| MDR Acinetobacter | 3 | 3 | 3 | 9 |
| ESBL | 3 | 2 | 3 | 8 |
| MDR N. gonorrhoeae | 3 | 2 | 2 | 7 |
| MDR M. tuberculosis | 2 | 3 | 2 | 7 |
| VRE | 2 | 2 | 2 | 6 |
| MRSA | 2 | 2 | 2 | 6 |
| PNSP | 2 | 2 | 2 | 6 |
| Clostridium difficile | 2 | 1 | 2 | 5 |
| Haemophilus influenzae, ampicillinresistent | 2 | 2 | 1 | 5 |
| Helicobacter pylori, makrolidresistent | 2 | 1 | 1 | 4 |
| Campylobacter spp, flourokinolonresistent | 2 | 1 | 1 | 4 |
| Salmonella spp., flourokinolonresistent | 2 | 1 | 1 | 4 |
| MDR Shigella spp. | 2 | 1 | 1 | 4 |

Antibiotika i "pipeline"

Antibiotika under klinisk utveckling identifierades med hjälp av publicerade data (10, 11, 12, 13). Substanser under klinisk utveckling i fas 2 och fas 3 analyseras avseende potentiella indikationer och aktivitet mot svårbehandlade infektioner orsakade av resistenstyper mot vilka det idag saknas eller finns mycket få behandlingsalternativ, i detta uppdrag definierade som högriskresistenstyper grupp 1.

Tabell 9. Antibiotika under klinisk utveckling, fas 2 och fas 3, med potentiell aktivitet mot högriskresistenstyper grupp 1. Data från september 2017. (10, 11, 13)

| Antibiotika (företag) | Klinisk utvecklingsfas | Antibiotika/klass | Mål-molekyl | Formulering | Potentiell stabilitet/aktivitet mot ^a |
|---|------------------------|--|------------------------|----------------|--|
| Carbavance Rempex Pharmaceuticals | Fas 3 | Meropenem/ Vaborbactam | PBP, beta-laktamas | IV | ESBL _{carba} (KPC) MDR-PA? |
| Cefiderocol (S-649266) Shionogi | Fas 3 | Siderophore cefalosporin | PBP | IV | ESBL _{carba} MDR-PA MDR-A |
| Eravacyclin Tetraphase Pharmaceuticals | Fas 3 | Tetracyclin | Bakterie- ribosomen | IV och oral | ESBL _{karba} (KPC) MDR-A |
| Relebactam (MK-7655) Merck | Fas 3 | Imipenem-cilastatin plus ny betalaktamas- inhibitor | PBP, beta-laktamas | IV | ESBL _{carba} (KPC) MDR- PA |
| Omadacyclin Paratek Pharmaceuticals | Fas 3 | Tetracyclin | Bakterie- ribosomen | IV och PO | ESBL? |
| Plazomicin Achaogen | Fas 3 | Aminoglykosid | Bakterie- ribosomen | IV | ESBL _{carba} (KPC) MDR-PA? MDR-A? |
| Murepavidin (POL 7080) Polyphor | Fas 3 | Novel membrane targeting | cellmembran | IV | MDR-PA |

^a ESBL: Extended spectrum betalactamas, bakterieenzym som bryter ned betalaktamantibiotika
ESBL_{carba}: Betalaktamas som även bryter ner karbapenemantibiotika;
KPC: Klebsiella pneumoniae karbapenemas, ett specifikt ESBL_{carba}: enzym
MDR-PA: Multiresistent Pseudomonas aeruginosa
MDR-A: Multiresistent Acinetobacter
OXA-48: Ett specifikt ESBL_{carba}: enzym
MBL: Metallobetalaktamas, ett specifikt ESBL_{carba}: enzym

Antibiotika med risk för otillräcklig nationell tillgänglighet, bedömda avseende medicinskt värde enligt framtagen modell, 2017

Baserat på utbytbarhet, antal läkemedelsföretag i Sverige inklusive och exklusive parallellimport, godkännandedatum, försäljning i volym och försäljningsvärde 2016 samt årlig genomsnittsförsäljning 2011-2016 i volym och försäljningsvärde samt om produkten ingår i förmånenssystemet eller periodens vara. Dessutom antal läkemedelsföretag i Europa, styckpris i utvalda europeiska referensländer samt försäljningsvärde i Europa. Dubbelklicka på gemet för att se bifogade filer.



Uppgifter om licensförskrivning av antibiotika under de senaste 5 åren inhämtades från Läke medelsverket och eHälsomyndigheten. Samtliga identifierade produkter 2017 har bedömts avseende ”särskilt medicinskt värde” enligt fastställd modell.

Antibiotikaprodukter på nivån formulering och styrka kan också definieras ha risk för bristande tillgänglighet utifrån tidigare kända bristsituationer med kliniska konsekvenser, oavsett årligt försäljningsvärdet. Tidigare kända eller aktuella bristsituationer analyseras i detalj delrapport 3.

Nedan visas en sammanfattande tabell över 2017 värdering utifrån definition risk för otillräcklig tillgänglighet, rapporterade bristsituationer med kliniska konsekvenser och värdering avseende ”särskilt medicinskt värde” enligt framtagna modell. Se separata prioriteringar inom respektive grupp samt värdering av licenspreparat.

Tabell 10. I Sverige godkända antibiotikaprodukter bedömda att ha risk för tillgänglighetsproblem enligt definition och bedömda avseende ”särskilt medicinskt värde” 2017.

| Antibiotika | Formulering/ styrka | Summa | Antal länder som tillhandahåller | Antal MAH i Europa |
|--------------------------------|---|----------------|--|-----------------------|
| Kolistin | injektion/ infusion | 20 | 10 | 14 |
| Ceftazidim/avibactam | injektion/ infusion | 14 | | 1 |
| Nitrofurantoin | tablett 5 mg | 12 | 2 | 1 |
| Ceftulozan/tazobactam | injektion/ infusion | 12 | 9 | 1 |
| Fenoximetylpenicillin | tablett 250 mg | 12 | 4 | 12 |
| Rifampicin | oral suspension, kapsel 150 mg, kapsel 300 mg | 12 10 10 | 9 7 10 | 4 7 11 |
| Bedakilin | tablett 100 mg | 10 | 9 | 1 |
| Amikacin | injektionsvätska | 10 | 9 | 15 |
| <i>Bensylpenicillin</i> | injektion/ infusion | 10 | 12 | 15 |
| <i>Piperacillin/tazobactam</i> | injektion/ infusion | 10 | 12 | 23 |
| <i>Meropenem</i> | injektion/ infusion | 10 | 12 | 24 |
| Trimetoprim/sulfa | oral lösning/ susp. | 10 | 9 | 10 |
| Amoxicillin/clavulansyra | oral suspension tablett 250/125 mg | 10 8 | 11 4 | 10 10 |
| Fenoximetylpenicillin | tablett 500 mg | 8 | 2 | 2 |
| Cefadroxil | oral suspension | 8 | 5 | 7 |
| Amoxicillin | oral suspension. 50 mg/ml | 8 | 6 | 6 |
| Tigecyklin | injektion/ infusion | 8 | 12 | 4 |

| | | | | |
|--------------------|------------------------------|---|----|----|
| Metronidazol | injektion/ infusion | 8 | | |
| Metronidazol | oral suspension | 8 | 7 | 4 |
| Metronidazol | tablett | 8 | 2 | 10 |
| Flukloxacillin | oral susp. 50 mg/ml | 8 | 1 | 1 |
| Flukloxacillin | tablett 125 mg | 8 | 1 | 1 |
| Isoniazid | tablett 300 mg | 8 | 4 | 4 |
| Ceftarolin fosamil | injektion/ infusion | 8 | 11 | 1 |
| Tobramycin | injektion/ infusion 10 mg/ml | 8 | 1 | 6 |
| Tobramycin | injektion/ infusion 40 mg/ml | 8 | 7 | 10 |
| Gentamicin | injektion/ infusion | 8 | 12 | 19 |
| Erytromycin | oral suspension | 8 | 1 | 1 |
| Linezolid | oral suspension | 8 | 7 | 1 |
| Teikoplanin | injektion/ infusion | 8 | 8 | 6 |
| Amoxicillin | oral suspension 100 mg/ml | 8 | 3 | 5 |
| Vankomycin | injektion/ infusion | 8 | 12 | 19 |
| Ertapenem | injektion/ infusion | 8 | 11 | 7 |
| Klindamycin | oral lösning | 8 | 7 | 4 |

Rosa kategori: Nya antibiotika med marknadsskydd; Ljusblå kategori: Rekvisitionsantibiotika utan marknadsskydd; Ofärgad kategori: Förskrivningsantibiotika utan marknadsskydd; Ljusgrön kategori: TB-antibiotika. Produkter listade nedan med kursiv text har försäljningsvärde >4,0 milj SEK 2016.

Kategorisering av antibiotika/produkter av särskilt medicinskt värde för behov av specifika åtgärder, 2017

Nya antibiotika med marknadsskydd

| Antibiotika | Formulering/ styrka | Summa poäng |
|-----------------------|---------------------|-------------|
| Ceftazidim/avibactam | injektion/ infusion | 14 |
| Ceftolozan/tazobactam | injektion/ infusion | 12 |
| Bedakilin | tablett 100 mg | 10 |
| Ceftarolin fosamil | injektion/ infusion | 8 |

Förslag att 1-2 av dessa med högst poäng skall bli föremål för pilotstudie för alternativ ersättningsmodell enligt delrapport 2, med start 2018.

Rekvissionsantibiotika utan marknadsskydd

| Antibiotika | Formulering/ styrka | Summa poäng |
|--------------------------------|----------------------------|--------------------|
| Kolistin | injektion/ infusion | 20 |
| Amikacin | injektion/ infusion | 10 |
| <i>Bensylpenicillin</i> | injektion/ infusion | 10 |
| <i>Piperacillin-tazobactam</i> | injektion/ infusion | 10 |
| <i>Meropenem</i> | injektion/ infusion | 10 |
| Metronidazol | injektion/ infusion | 8 |
| Tigecyklin | injektion/ infusion | 8 |
| Gentamicin | injektion/ infusion | 8 |
| Tobramycin | injektion/ infusion | 8 |
| Teikoplanin | injektion/ infusion | 8 |
| Ertapenem | injektion/ infusion | 8 |
| Vankomycin | injektion/ infusion | 8 |

För bensylpenicillin, piperacillin-tazobactam, meropenem och vankomycin har det rapporterats tidigare bristsituationer med kliniska konsekvenser, nationellt och/eller internationellt. *Kursiv text* markerar årligt AIP > 4,0 miljoner kronor 2016.

Förslag att de med höga poäng ska rekommenderas landstingen att hålla utökad lager, se delrapport 3.

Förskrivningsantibiotika utan marknadsskydd

| Antibiotika | Formulering/ styrka | Summa poäng |
|-----------------------|----------------------------|--------------------|
| Nitrofurantoin | tablett 5 mg | 12 |
| Fenoximetylpenicillin | tablett 250 mg, 500 mg | 12, 8 |
| Trim/sulfa | Oral suspension | 10 |
| Amoxi/clav | oral susp, 2 st konc. | 10 |
| Amoxi/clav | tablett, 250/ 125 mg | 8 |
| Metronidazol | oral suspension | 8 |
| Metronidazol | tablett 400, 200 mg | 8 |
| Amoxicillin | oral suspension | 8 |
| Cefadroxil | oral suspension | 8 |
| Erytromycin | oral suspension | 8 |
| Flukloxacillin | oral suspension | 8 |
| Flukloxacillin | tablett 125 mg | 8 |
| Linezolid | oral suspension | 8 |
| Klindamycin | oral lösning | 8 |

För cefadroxil oral suspension, erytromycin oral suspension, flukloxacillin oral suspension och klindamycin oral suspension har det rapporterats tidigare bristsituationer i Sverige med kliniska konsekvenser.

Förslag att produkter med höga poäng skall övervägas per produkt, för eventuell prisjustering av TLV, se delrapport 2.

Kritiska sällanantibiotika - till exempel smittskyddsläkemedel mot tuberkulos

| Antibiotika | Formulering/ styrka | Summa poäng |
|-------------------|---------------------------|-------------|
| Rifampicin | oral suspension | 12 |
| Rifampicin | kapsel 150 mg | 10 |
| <i>Rifampicin</i> | kapsel 300 mg | 10 |
| Bedaklin | tablett 100 mg | 10 |
| <i>Isoniazid</i> | tablett 300 mg | 8 |
| Rifabutin | kapsel 150 mg | 6 |
| Rifampicin | Injektion/infusion 600 mg | 6 |
| Etambutol | tablett 400 mg | 6 |

För rifampicin samtliga formuleringar och styrkor samt isoniazid har det rapporterats tidigare bristsituationer i Sverige med kliniska konsekvenser. *Kursiv text* markerar årligt AIP > 4,0 miljoner kronor 2016.

Rekommendation om lager på specialistkliniker och överväg prisjustering.

Licensantibiotika

| Antibiotika | Formulering/ styrka | Summa poäng |
|-------------|---------------------|-------------|
| Ceftibuten | oral suspension | 12 |
| Fosfomycin | oral lösning | 8 |
| Ceftibuten | tablett 400 mg | 8 |
| Pyrazinamid | tablett 500 mg | 8 |
| Cefixime | tablett 400 mg | 6 |
| Temocillin | injektion/ infusion | 6 |

Förslag att bevaka och informera vården om dessa produkter och stimulera företaget till ansökan om marknadsföringstillstånd i Sverige.

Referenser

1. WHO. List of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Feb 2017.
2. Bassetti M et al. New antibiotics for bad bugs: where are we? *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2013, 12:22
3. Bassetti M and Righi E. Development of novel antibacterial drugs to combat multiple resistant organisms. *Langenbecks Arch Surg.* 2015 Feb;400(2):153-65.
4. Boucher et al. 10 × '20 Progress—Development of New Drugs Active Against Gram-Negative Bacilli: An Update From the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2013; 56(12):1685–94.
5. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1685–94. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/> (accessed Feb 1, 2016).
6. TATFAR progress report 2014. http://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/tatfar-progress_report_2014.pdf
7. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), 2015
<http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Instance=GeneralAtlas>

8. Swedres-Svarm 2016. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/s/swedres-svarm-2016/>
9. WHO. Global tuberculosis report 2016. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
10. The Pew Charitable Trust. Antibiotics Currently in Clinical Development. Updated May 2017
11. <https://clinicaltrials.gov>
12. Theuretzbacher U, Antibiotic innovation for future public health needs, Clinical Microbiology and Infection (2017), doi: 10.1016/j.cmi.2017.06.020.
13. Antibacterial agents in clinical development – an analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including Mycobacterium tuberculosis. WHO report. WHO/EMP/IAU/2017.11, September 2017.

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

Vår vision är en folkhälsa som stärker samhällets utveckling.



Folkhälsomyndigheten

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

www.folkhalsomyndigheten.se