

# 2017

RAPPORT

## Sikre riktig bruk, bevaring og tilgjengelighet av særskilt viktige antibiotika i den norske helsetjenesten

Erfaringer med forsøk på å utvikle en norsk pilot og en fremtidig modell

Jostein Johnsen og Karianne Johansen

# Sikre riktig bruk, bevaring og tilgjengelighet av særskilt viktige antibiotika i den norske helsetjenesten

**Erfaringer med forsøk på å utvikle en norsk pilot og en fremtidig modell**

Jostein Johnsen og Karianne Johansen

Utgitt av Folkehelseinstituttet  
Område for Smittevern miljø og helse  
Juli 2017

**Tittel:** Sikre riktig bruk, bevaring og tilgjengelighet av særskilt viktige antibiotika i den norske helsetjenesten - Erfaringer med forsøk på å utvikle en norsk pilot og en fremtidig modell

**Forfattere:**

Karianne Johansen  
Jostein Johnsen  
Christine Årdal

**Oppdragsgiver:**

Styringsgruppen til handlingsplanen for antibiotikaresistens i helsetjenesten

**Publikasjonstype:** Rapport

**Bestilling:**

Rapporten kan lastes ned som pdf  
på Folkehelseinstituttets nettsider: [www.fhi.no](http://www.fhi.no)

**Omslag:**

Fete typer

**Layout:**

Per Kristian Svendsen

ISBN elektronisk utgave: 978-82-8082-862-0

Emneord (MeSH):

Sitering: Johansen K, Johnsen J, Årdal C. (Sikre riktig bruk, bevaring og tilgjengelighet av særskilt viktige antibiotika i den norske helsetjenesten) Rapport 2017. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2017.

# Innhold

<b>Forord</b>	<b>5</b>
<b>Sammendrag og konklusjon</b>	<b>6</b>
<b>1 Bakgrunn</b>	<b>8</b>
1.1 Prosjektbeskrivelse	9
1.2. Dagens system og virkemidler for å sikre riktig bruk og tilgjengelighet av antibiotika	11
1.3. Retningslinjer for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten	12
1.4. Antibiotikastyringsprogram i sykehus	12
1.5. Forskrivningsregler og utleveringsbestemmelser	15
1.6. Fastsettelse av pris på og refusjon for antibiotika	15
1.7. Nasjonalt senter for legemiddelmangel og legemiddelberedskap	17
<b>2 Sikre riktig bruk og bevaring – identifisere særskilt viktige antibiotika</b>	<b>19</b>
2.1. Bruk av en svensk metode som utgangspunkt	19
2.2. Flytskjema for valg og klassifisering av aktuelle antibiotika	20
2.3. Identifikasjon av aktuelle kategorier av antibiotika	21
2.4. Vurdering av resistenstyper for de valgte antibiotika	22
2.5. Vurdering av tilgjengelighet for utvalgte antibiotika	26
2.6. Utvikling i forbruk av antibiotika i norske sykehus 2012 - 2016	29
<b>3 Sikre stabil tilgjengelighet</b>	<b>32</b>
3.1. Dagens innkjøpsordning for antibiotika igjennom LIS	32
3.2. Diskusjon av ulike typer av insentiver	36
<b>4 Mulighetene for å utvikle nye økonomiske modeller som gir insentiv til riktig bruk og stabil tilgjengelighet</b>	<b>38</b>
4.1. Hurtig metodevurderinger og søknad om forhåndsgodkjent refusjon	39
4.2. Begrensninger med dagens metodevurderinger og retningslinjer for legemiddeløkonomisk analyse	40
4.3. Erfaringer med å bestille en vurdering av et nytt antibiotika i nye metoder	40
4.4. Erfaringer fra Sverige – svensk analyse av en ny «betalingsmodell for antibiotika	41
4.5. Helseøkonomiskanalyse – erfaringer og dialog med norske leverandører	42
<b>5 Oppsummering av funn</b>	<b>43</b>
5.1. Oppsummeringer fra de ulike prosjektdelene	43
5.2. En norsk modell sett i lys av internasjonale tiltak på området	45
<b>Referanser</b>	<b>46</b>
<b>Definisjoner</b>	<b>48</b>
<b>Vedlegg 1 Søknad til nye metoder</b>	<b>49</b>
<b>Vedlegg 2 Kriterier for vurdering av aktuelle resistenstyper</b>	<b>50</b>
<b>Vedlegg 3 Prinsipper for LIF's modell og vurderinger fra Fokhälsomyndigheten</b>	<b>51</b>



## Forord

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Helsedirektoratet, Legemiddelverket og representanter fra de regionale helseforetakene og sykehusenes innkjøpsorganisasjon v/ LIS sett på muligheten for å utvikle en modell som både sikrer riktig bruk og stabil tilgjengelighet av fremtidige særskilt viktige antibiotika, men også viktige eksisterende antibiotika. Prosjektet har vurdert muligheten for å utvikle og teste ut en potensiell pilot gjennom en anskaffelse med nasjonale og/eller regionale avtaler, og en nasjonal finansierings- og distribusjonsmodell. Prosjektet har rapportert framdrift til styringsgruppen for den nasjonale handlingsplanen for antibiotikaresistens i helsetjenesten og leverer en sluttrapport. Prosjektet ble i august 2016 forankret hos de regionale fagdirektørene i RHFene. Vi vil gjerne rette en særlig takk til alle deltakerne i prosjektgruppen og Folkehälsomyndighetene i Sverige for å generøst dele deres innsikt, modell og arbeid med prosjektgruppen. Vi vil også takke referansegruppen fra norsk infeksjonsmedisinsk forening for deres tid og bidrag i prosjektet, råd, veiledning og gode innspill underveis i arbeidet.

Oslo, juli 2017

Geir Bukholm, områdedirektør

## Sammendrag og konklusjon

Denne rapporten beskriver mulighetene til å utforme en modell som både sikrer riktig bruk og stabil tilgjengelighet av fremtidige særskilt viktige antibiotika, men også viktige eksisterende antibiotika i den norske spesialisthelsetjenesten. Modellen har utspring i DRIVE-AB prosjektet som ser på samfunnsverdien av nye antibiotika samt nye økonomiske modeller for antibiotika. Muligheten for å utvikle og teste ut en potensiell pilot gjennom en nasjonal innkjøps-, finansierings- og distribusjonsmodell ble vurdert for å belyse flere viktige elementer:

- 1) Sikre riktig bruk og bevaring
- 2) Sikre stabil tilgjengelighet
- 3) Innovative løsninger - nye finansieringsordninger som å frikoble pris fra salgsvolum
- 4) Mulighet for å kunne implementere løsningen i helsetjenesten

Erfaringene fra dette prosjektet vil kunne danne et grunnlag for å utforme en operativ modell som sikrer forutsigbar tilgang til et eller flere utvalgte antibiotika.

Eksisterende system og virkemidler for å sikre riktig bruk og tilgjengelighet av antibiotika i Norge ble gjennomgått. En metode for å vurdere hvilke resistenstyper som er særskilt ressurskrevende og identifisere særskilt viktige antibiotika for spesialisthelsetjenesten ble testet ut. Det er mange eksisterende virkemidler som sikrer riktig bruk av antibiotika. Effektive systemer for å informere helsetjenesten og sikre tilgang på alternativer ved mangelsituasjoner er etablert. Ved en mangelsituasjon fungerer de gjeldende strukturer godt.

Det er behov for bedre data fra infeksjonsregister og norsk pasientregister (NPR) for å sikkert kunne vurdere hvilke resistenstyper i Norge som krever ekstra ressurser i spesialisthelsetjenesten, og bedre følge hvilke antibiotika som forskrives i de enkelte tilfellene med antibiotikaresistens. Antibiotika effektive mot ESBL og ESBL-carba produserende enterobakterier er svært viktige. Det er her en sterk økning i antall rapporterte infeksjoner. Det vil derfor være særskilt viktig å sikre tilgang til antibiotika som har god effekt mot disse bakteriene.

Den modifiserte metoden til å score tilgjengelighet av de enkelte antibiotika fungerte. Metoden vil kunne være et egnet verktøy til å indikere hvilke antibiotikum sykehusenes innkjøpsorganisasjon og nasjonalt senter for legemiddelmangel og legemiddelberedskap bør være oppmerksomme på.

Det er behov for å styrke innkjøps- og leveringssystemene for å sikre tilgjengelighet og beredskap og for å unngå at mangelsituasjoner oppstår.

Sykehusinnkjøp HF, Divisjon legemidler, heretter kalt LIS har i dag ikke særskilte avtaler som sikrer stabil tilgjengelighet eller beredskapslagre på antibiotika. Kartleggingen av eksisterende virkemidler for tilgjengelighet av antibiotika viste at innkjøpsorganisasjonen fra tidligere hadde erfaring med ulike typer av avtaler med beredskapselementer. Det er viktig å etablere en sikker forsyning av særskilt viktige antibiotika sett i lys av en del mangelsituasjoner på dette området de siste årene. Det må vurderes hvilken beredskap som er hensiktsmessig og lokalisering av lager i forhold til hastegrad for bruk. Ved leveringssvikt fungerer samarbeidet mellom de involverte aktørene godt og man finner praktiske løsninger.

Rammeverk for økonomiske modeller som gir insentiv til riktig bruk og stabil tilgjengelighet er hurtig metodevurdering (HTA) og søknad om forhåndsgodkjent refusjon. Det ble identifisert begrensninger med dagens metodevurderingssystem og retningslinjer for helseøkonomiske analyser for å kunne se særskilt på antibiotika, da disse er generiske systemer og ikke terapirettede. Det er lite erfaring med å vurdere antibiotika i disse systemene og dermed også utfordrende å se på tilleggskriterier for å estimere verdien av å ha ett nytt antibiotikum som et beredskapslegemiddel. Prosjektgruppen hentet inn erfaringer fra Sverige med en svensk analyse av en ny betalingsmodell for antibiotika og diskuterte erfaringer med helseøkonomiske analyser gjennom dialog med norske leverandører.

Det ble identifisert flere elementer som kan være ønskelige å verdsette for å sikre tilgang til og forutsigbar leveranse av, et særskilt viktig antibiotikum slik som:

- Verdien av å redusere og kontrollere AMR, relatert til den potensielle trusselen
- Verdien av stabil forsyning av det aktuelle antibiotikumet
- Verdien av sikker beredskap

Muligheter for å vurdere nye finansieringsordninger og frikobling av inntjening fra salgsvolum ble vurdert. Det er flere mulige modeller her. Én er at produsenten ikke vil motta inntekter fra enhetssalg, bare inntekter gjennom den årlige faste betalingen. Vi fastslo tidlig at implementering av en slik type modell i det nåværende systemet ikke var mulig å oppnå av følgende årsaker:

- En enhetspris tilnærmet lik null vil kunne gi et helt feil insentiv til å ta i bruk et nytt antibiotikum.
- Norske leger er påvirket av prisen på et antibiotikum, og dette ble bekreftet gjennom intervju med ledende norske smittevernleger.
- Det er en generell konsensus i helsetjenesten å alltid bruke den billigste tilgjengelige løsningen (generisk substitusjon), og norske sykehus har vært inne i en lang periode med effektivisering og fokus på budsjettkontroll.

Analysen vår påviste at dagens maksimalprissystem vil kunne brukes sammen med en beredskapsavgift – en løsning som vil kunne fungere i eksisterende systemer. Norge er et for lite land for å teste innovasjonsmodeller alene. Disse modellene kan være egnet til å sikre tilgang til særskilt viktige antibiotika. Erfaringene fra den norske pilotmodellen kan være viktig i en internasjonal debatt da dette er en av de første reelle vurdering av å implementere en modell hvor produsentens inntekt er delvis eller fullstendig frakoblet fra legemidlets enhetspris.

En oppsummerende anbefaling er:

- Et bedre infeksjonsregister vil kunne bidra med bedre data. Det vil gi et mer sikkert evidensgrunnlag for å fastsette viktige og ressurskrevende resistenstyper i den norske helsetjenesten.
- Egne anbudspakker for innkjøp av antibiotika må utvikles for å sikre tilgjengelighet, beredskap for å forebygge mangelsituasjoner.
- Det vil være verdifullt i fremtiden å pilotere en årlig beredskapsavgift til leverandør(er) av særskilt viktige antibiotika og teste om dette vil bidra til økt tilgjengelighet.



- Det blir et obligatorisk krav i prioriteringsmeldingen at alle legemidler som skal finansieres av det offentlige skal være gjenstand for en metodevurdering. Derfor bør man teste ut HTA for nye antibiotika.
- Det vil være hensiktsmessig å fullføre en HTA på et nytt antibiotika mot ESBL/ESBL-carba, og se på behov for å utvikle særskilte HTA kriterier for antibiotika.
- En HTA vurdering vil kunne danne grunnlag for videre politikktutforming på området slik som innovative innkjøp og mulighet for å teste en eventuell fremtidig modell som delvis frikobler inntjening fra salgsvolum.

Ideelt sett bør insentiver for å bekjempe antibiotikaresistens og fremme innovasjon ses i en større sammenheng. Regjeringen forventes å gjennomføre sin nasjonale handlingsplan mot antibiotikaresistens, det samme vil skje i mange andre land. Disse planene vil inkludere vurderinger av å redusere bruk av antibiotika i en lokal kontekst. Insentiver for å fremme innovasjon bør knyttes til bærekraftig bruk og forpliktelser for legemiddelleverandørene.

## 1 Bakgrunn

### Antibiotikautfordringen

Antibiotikaresistens er et raskt voksende problem som utgjør en alvorlig risiko for nasjonal og global helse. Vi risikerer en fremtid med færre effektive antibiotika enn i dag, der infeksjoner som nå regnes som ufarlige igjen kan få dødelige utfall. Det må settes inn risikoreducerende tiltak for å begrense utviklingen og konsekvensene av antibiotikaresistens. Dette forutsetter tiltak både for å begrense resistensutvikling og for å utvikle nye antibiotika, samt sikre tilgjengelighet av særskilt viktige antibiotika i den norske helsetjenesten. Sammenlignet med mange andre land, har vi i et lavt forbruk av antibiotika og lite antibiotikaresistens i Norge.

Som en følge av Helse- og omsorgsdepartementets handlingsplan mot antibiotikaresistens blir det implementert en rekke tiltak for å begrense utviklingen av antibiotikaresistens i Norge (8). Handlingsplanen omfatter imidlertid ikke tiltak knyttet til punkt 2.7 i Regjeringens strategi mot antibiotikaresistens om aktiv deltakelse i de internasjonale debattene om insentiv ordninger for nyutvikling av antibiotika (22). Handlingsplanen omfatter heller ikke forslag om tiltak for å sikre tilgjengelighet for særskilt viktige antibiotika i Norge i fremtiden (8).

Det pågår mye internasjonalt arbeid for å stimulere til innovasjon på området, men også for å utvikle nye økonomiske løsninger og insentivmekanismer for å fremme utvikling av nye antibiotika, samt sikre riktig bruk og bevaring av eksisterende antibiotika. Eksempler på dette er Storbritannias AMR Review (2) og EUs forskningsprosjekt DRIVE-AB, et offentlig-privat partnerskap ([www.drive-ab.eu](http://www.drive-ab.eu)).

Dette prosjektet har benyttet en modell som har utspring i DRIVE-AB, et samarbeid mellom 16 offentlige partnere og 7 farmasøytiske bedrifter. DRIVE-AB ser på samfunnsverdien til nye antibiotika samt nye økonomiske modeller for antibiotika. Norge er et for lite land for å teste innovasjons-modeller alene. Det diskuteres en global premieutbetaling i størrelse 5 - 15 milliarder kroner for et nytt særskilt viktig antibiotikum. I Sverige har et forslag om en fast lav pris per pakning, kombinert med en

årlig avgift vært diskutert. Disse modellene kan være egnet til å sikre tilgang til særskilt viktige antibiotika dersom mange land deltar. Erfaringene fra den norske pilotmodellen kan være viktig i en internasjonal debatt omkring tilgang og innovasjon da dette er en av de første reelle vurdering av å implementere en modell hvor produsentens inntekt er delvis eller fullstendig frakoblet fra legemidlets enhetspris.

Disse modellene er også egnet å sikre tilgang til særskilt viktige antibiotika. Derfor kan designet av en norsk modell gi viktige innspill til internasjonal debatt på både tilgang og innovasjon siden dette er den første reelle vurdering om hvordan en modell, hvor produsentens inntekt er delvis eller helt fraskilt fra enhetspris, kan implementeres.

Det norske prosjektet peker både på kampen mot antibiotikaresistens som en av de store globale helseutfordringene, og på behovet for å vurdere hvordan Norge som et lite marked kan sikre riktig bruk og stabil tilgjengelighet av fremtidige særskilt viktige antibiotika, samt viktige eksisterende antibiotika.

### 1.1 Prosjektbeskrivelse

Prosjektet har sett på muligheten for å utvikle en modell som både sikrer riktig bruk og stabil tilgjengelighet av fremtidige særskilt viktige antibiotika, men også viktige eksisterende antibiotika. Prosjektet har vurdert muligheten for å utvikle og teste ut en potensiell pilot gjennom en anskaffelse med nasjonale og/eller regionale avtaler, og en nasjonal finansierings- og distribusjonsmodell. Gjennom et slikt pilotprosjekt vil flere viktige elementer kunne vurderes:

- Etablere en liste med prioriterte særskilt viktige antibiotika, i samarbeid med nasjonale eksperter og myndigheter. En slik liste vil kunne være aktuell for sykehusene, LIS, legemiddelleverandørene og grossistene
- Hvordan man kan sikre riktig bruk og bevaring av utvalgte antibiotika. Dette kan være gjennom systemer for å overvåke antibiotikabruk og antibiotikaresistens bedre, bruk av nasjonale infeksjonsregistre, legemiddelstatistikk, behandlingsretningslinjer eller styringssystemer i spesialisthelsetjenesten
- Muligheter for å sikre stabil tilgjengelighet for de utvalgte antibiotika
- Muligheter og barrierer for å teste og utvikle økonomiske modeller som gir insentiver til riktig bruk og bevaring, samt stabil tilgjengelighet. Eksempler på dette kan være nye finansieringsordninger som frikobling av fortjeneste fra salgsvolum, testing av nasjonal beredskaps/tilgjengelighetsmodell, abonnementsløsning, forsikringsordning etc.
- Utvikling av metoder for å vurdere den samfunnsøkonomiske verdien av nye antibiotika i en situasjon med økt antibiotikaresistens
- Behov for tilpasninger og endringer i eksisterende regelverk og systemer

### Prosjektets organisering og ansvar

Folkehelseinstituttet etablerte et prosjekt for å utrede dette videre i samarbeid med Helsedirektoratet, Legemiddelverket og de regionale helseforetakene. Prosjektet har rapportert framdrift til styringsgruppen for den nasjonale handlingsplanen og leverer en sluttrapport. Prosjektet ble i august 2016 forankret hos de regionale fagdirektørene i RHFene.

**Ansvarlig for prosjektet**

Geir Bukholm, Områdedirektør Smittevern, miljø og helse, Folkehelseinstituttet

**Prosjektledere**

Jostein Johnsen og Karianne Johansen, FHI

**Prosjektgruppe**

- Karianne Johansen, Seniorrådgiver, Smittevern, miljø og helse, Folkehelseinstituttet
- Christine Årdal, Seniorrådgiver, Internasjonal avdeling, Folkehelseinstituttet
- Jostein Johnsen, Prosjektleder, Internasjonal avdeling, Folkehelseinstituttet
- Eirik Rødseth Bakka, Seniorrådgiver, Helsedirektoratet
- Kristin Svanqvist, Enhetsleder, Statens Legemiddelverk
- Seline Gustavsen, Enhetsleder, Statens Legemiddelverk
- Marion Neteland, Rådgiver/farmasøyt, Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten
- Michael Vester, Spesialrådgiver, Helse Sør Øst
- Anne Markestad, Nasjonalt senter for legemiddelmangel og legemiddelberedskap i spesialisthelsetjenesten
- Kjetil R. Flateby, Innkjøpsrådgiver, Sykehusinnkjøp HF, Divisjon legemidler (LIS).

**Referansegruppe oppnevnt av Norsk forening for infeksjonsmedisin**

Jan Erik Berdal, Avd. Overlege, Akershus Universitetssykehus

Trond Bruun, Overlege Haukeland Universitetssykehus

Børge Forland Gjøsø, Overlege, Stavanger Universitetssykehus

Dag Berild, Overlege/Professor, Oslo Universitetssykehus (Foreslått fra OUS)

Mikrobiolog: Martin Steinbakk, Overlege, Folkehelseinstituttet (Foreslått fra FHI)

**Viktige kriterier og prinsipper**

Målet med prosjektet har vært å finne en balansert tilnærming til å prioritere og finansiere særskilt viktige antibiotika på en måte som sikrer stabil tilgjengelighet, riktig bruk og bevaring, samt stimulerer til innovative løsninger. En skisse av disse kriteriene er vist i Figur 1. Den endelige løsningen bør kunne etterprøves basert på følgende kriterier:

- 1) Sikre riktig bruk og bevaring
- 2) Sikre stabil tilgjengelighet
- 3) Innovative løsninger - nye finansieringsordninger som å frikoble pris fra salgsvolum
- 4) Løsningen må kunne piloteres og kunne implementeres i fremtiden

**Avgrensinger**

Prosjektet ble avgrenset til særskilt viktige antibiotika for den norske helsetjenesten. Valg av aktuelle antibiotika for videre vurdering er basert på Helsedirektoratets «Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av antibiotika i sykehus», kapitlene «Sepsis» og

«Multiresistente mikrober» (18). Disse kapitlene ble gjennomgått og supplert etter dialog med referansegruppen.

Figur 1. Diagram over viktige kriterier og prinsipper som ble vurdert i prosjektet



## 1.2. Dagens system og virkemidler for å sikre riktig bruk og tilgjengelighet av antibiotika

Det er flere aktører og myndighetsorganer som arbeider for å sikre riktig bruk og tilgjengelighet av antibiotika. Mange av disse aktørene har representanter i prosjektgruppen. En beskrivelse av disse følger nedenfor.

Helsedirektoratet utgav i 2008 nasjonale faglige retningslinjer for bruk av antibiotika i primærhelsetjenesten. Retningslinjene ble oppdatert i 2012 av Antibiotikasenteret for primærmedisin (ASP, [www.antibiotikaiallmenpraksis.no/](http://www.antibiotikaiallmenpraksis.no/)) på oppdrag fra Helsedirektoratet. Den nasjonale faglige retningslinjen for bruk av antibiotika i sykehus ble opprinnelig publisert i 2013. Den ble gjort tilgjengelig i et nytt, digitalt format i desember 2016 og arbeidet med oppdatering av enkelte kapitler er startet (KAS, <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>). (<https://www.antibiotika.no/>)

Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (KAS) ble opprettet i 2011 med finansiering fra Helse- og omsorgsdepartementet. Kompetansetjenesten har ansvar for å sikre nasjonal kompetanseoppbygging og kompetansespredning gjennom informasjon, undervisning av helsepersonell, veiledning og rådgivning samt forskning og fagutvikling ([www.antibiotika.no](http://www.antibiotika.no)).

Statens legemiddelverk har historisk hatt en sentral rolle i styring av tilgang til, og bruk av antibiotika. Tidligere var forskrivningsregler og utleveringsbestemmelser nyttige hjelpemiddel i styring av bruk. Disse regelverkene er nå i stor grad fjernet.

LIS (legemiddelinnkjøpsamarbeid) ble opprettet i 1995 etter initiativ fra Sykehusapoteker på Sykehusapoteket ved Vest-Agder sentralsykehus, Sykehusapoteket ved Nordland sentralsykehus og innkjøpsleder på innkjøpsavdelingen ved Sentralsykehuset i Akershus.

Målet var å samle innkjøpsvolumet fra flere sykehus for å redusere innkjøpsprisene ved en effektiv konkurranseutsetting som samtidig var attraktiv for leverandørene. Etter hvert ble alle offentlige norske sykehus medlemmer og LIS har oppnådd store innsparinger på innkjøp av legemidler.

1. desember 2015 ble det opprettet en ny organisasjon; Sykehusinnkjøp HF, et nasjonalt foretak eid av de 4 RHF-ene. LIS ble virksomhetsoverdratt 1. november 2016 sammen med HINAS. Foretaket er inndelt i 5 divisjoner. LIS er nå Divisjon legemidler.

Spesialisthelsetjenesten etablerte i 2016 en nasjonal funksjon for overvåking og tiltak knyttet til mangelsituasjoner og utviklingen av den nasjonale legemiddelberedskapen, «Nasjonalt senter for legemiddelmangel og legemiddelberedskap i spesialisthelsetjenesten» som er lokalisert til OUS. Senteret samarbeider med klinikere i spesialisthelsetjenesten, myndigheter, grossister, LIS og leverandører. Senteret samarbeider med LIS om beredskapskrav/leveringssikkerhet i avtalene som inngås og oppfølging av eksisterende avtaler.

### **1.3. Retningslinjer for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten**

Helse- og omsorgstjenesteloven § 12-5 og spesialisthelsetjenesteloven § 7-3, fastslår at Helsedirektoratet er eneste aktør med mandat til å utvikle, formidle og vedlikeholde nasjonale faglige retningslinjer og veiledere. Nasjonale faglige retningslinjer inneholder systematisk utviklede faglige anbefalinger som etablerer en nasjonal standard for utredning, behandling og oppfølging av pasientgrupper, brukergrupper eller diagnosegrupper.

Anbefalinger gitt i nasjonale faglige retningslinjer er ikke rettslig bindende, men normerende og retningsgivende ved å peke på ønskede og anbefalte handlingsvalg. Individuelle vurderinger skal imidlertid alltid gjøres i forbindelse med hvert handlingsvalg.

Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus gir føringer for antibiotikabehandling av voksne i sykehus ved aktuelle bakterielle infeksjonssykdommer, soppinfeksjoner og sentrale, livstruende parasittære sykdommer (18). For enkelte anbefalinger er det gjort vurderinger i henhold til "The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation" (GRADE).

### **1.4. Antibiotikastyringsprogram i sykehus**

Helse- og omsorgsdepartementets handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten har et mål om 30 prosent reduksjon innen 2020 i bruken av de bredspektrede midlene karbapenemer, andre og tredje generasjon cefalosporiner, penicillin med enzymhemmer og kinoloner i sykehus. Dette målet skal blant annet nås ved hjelp av innføring av antibiotikastyringsprogram i alle norske sykehus. (8, 22)

I vårt prosjekt er det satt fokus på å sikre tilgang på særskilt viktige antibiotika og samtidig sikre riktig bruk og bevaring. En viktig del av antibiotikastyringsprogrammene er

overvåkning og rapportering av antibiotikabruk og antibiotikaresistens. Denne overvåkningen vil være et viktig bidrag for å kunne følge opp effekter av anbefalte tiltak, og vil passe godt inn i den foreslåtte omsetningsmodellen vi ønsker å teste.

### **Innføring av antibiotikastyringsprogram i sykehus**

Sykehus i mange land har innført antibiotikastyringsprogram som har ført til betydelig reduksjon i bruken av bredspektrede antibiotika uten skade for pasientene. Et antibiotikastyringsprogram er en organisasjonsstruktur i helseinstitusjonen som skal sikre optimal antibiotikabehandling til den enkelte pasient slik at seleksjonen av resistente bakterier begrenses. Pasienter skal få rett medikament i rett dose til rett tid i rett administrasjonsform og i rett behandlingsslengde. Det finnes omfattende litteratur som både dokumenterer effekten av antibiotikastyringsprogram og hvordan et slikt program kan organiseres. Gode IKT-verktøy og faglig forankring hos ledelsen er viktige suksessfaktorer.

Målet er at antibiotikastyringsprogram skal være implementert i alle norske sykehus i løpet av 2017. Følgende er beskrevet om antibiotikastyringsprogram i nasjonal handlingsplan mot antibiotikaresistens i faktaboks nedenfor:

- A. Ledelsesforankring og ansvarlighet
  - a. Tydelig policy og målsetninger for antibiotikabruk, målt som reduksjon i forbruk av spesifikke bredspektrede midler
  - b. Programmet er kjent for de ansatte
  - c. Den enkelte forskriver gjøres ansvarlig gjennom linjen
- B. Overvåking og rapportering av antibiotikabruk og antibiotikaresistens
  - a. Regelmessig rapportering av forbruk til ledelsen
  - b. Vurdering av foretakets antibiotikabruk i en antibiotika komité, kvalitetsutvalg e.l. med representasjon fra sykehusledelsen, regelmessig rapportering av antibiotika forbruk til de kliniske avdelingene ned til enhetsnivå.
  - c. Publisering og bekjentgjøring i form av lett tilgjengelige oversikter over lokale resistensforhold og utviklingstrekk
- C. Etablering av antibiotikateam (A-team) som har mandat til å drive forbedringsarbeid rettet mot antibiotikabruk. Slike team bør være tverrfaglige og ha med kompetanse innen smittevern, infeksjons-medisin, farmasi, og mikrobiologi. I sykehus som mangler spesifikk kompetanse, må andre helsearbeidere (leger/sykepleiere mm.) med interesse for antibiotikabruk og smittevern utnevnes, samtidig som de har tilgang til nødvendig kompetanse i form av fagpersoner lokalt/ regionalt for å gjennomføre målrettede intervensjoner.
  - a. Gjennomgang av antibiotika forskrivning med tilbakemelding
  - b. Kompetanseheving gjennom undervisning, e-læring, implementering av den nasjonale retningslinjen etc. av forskrivere og annet helsepersonell involvert i forskrivning og administrasjon av antibiotika (farmasøyter og sykepleiere)
  - c. Obligatorisk revurdering av indikasjon og medikamentvalg etter 2-3 døgn
  - d. Vurdering av restriktive tiltak som at forskrivning av visse midler krever godkjenning, automatisk stopppordre etc.
- D. Forbedret logistikk for og kommunikasjon av resultatet fra mikrobiologiske undersøkelser.

Som det fremgår av figurene, Figur 2 og figur 3 nedenfor, er sykehusene kommet godt i gang med å etablere og implementere antibiotikastyringsprogram. Det er stor fremgang i resultatene fra spørreundersøkelsene som ble gjennomført i september 2016 og mars 2017.

Figur 2. Resultatene fra spørreundersøkelsene som ble gjennomført i september 2016

Rapportering for tiltak i Nasjonal handlingsplan mot antibiotikaresistens august 2016	Finmarkssykehuset	Universitetssykehuset Nord-Norge	Nordlandssykehuset	Helgelandsykehuset	Helse Midt-Norge	Nord-Trøndelag	St. Olavs hospital	Møre og Romsdal	Helse Vest	Førde	Bergen	Fonna	Stavanger universitetssykehus	Haraldsplass diakonale sykehus	Helse Sør-Øst	Akershus universitetssykehus	Oslo universitetssykehus	Sykehuset i Vestfold	Sykehuset Innlandet	Sykehuset Telemark	Sykehuset i Østfold	Sørlandet sykehus	Vestre Viken	Diakonhjemmet sykehus	Lovisenberg diakonale sykehus
Policy for antibiotikabruk	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Vurderes antibiotikabruk i kvalitetsutvalg, antibiotikakomite e.l.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Er det fastsatt spesifikke mål for antibiotikabruken	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Rapporteres antibiotikabruk til ledelsen	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Rapporteres antibiotikabruk til kliniske avdelinger	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Fins rapporter over lokale/egne resistensforhold	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Er rapportene lett tilgjengelige	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Mandat for A-team	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Er tverrfaglig A-team utnevnt	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Vurderes logistikk for mikrobiologiske prøver og svarrapportering	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Utarbeidet milepælsplan (Frist 1/10)	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green

Figur 3. Resultatene fra spørreundersøkelsene som ble gjennomført i mars 2017

Rapportering for tiltak i Nasjonal handlingsplan mot antibiotikaresistens Mars 2017	Helse Nord	Finmarkssykehuset	Universitetssykehuset Nord-Norge	Nordlandssykehuset	Helgelandsykehuset	Helse Midt-Norge	Nord-Trøndelag	St. Olavs hospital	Møre og Romsdal	Helse Vest	Førde	Bergen	Fonna	Stavanger universitetssykehus	Haraldsplass diakonale sykehus	Helse Sør-Øst	Akershus universitetssykehus	Oslo universitetssykehus	Sykehuset i Vestfold	Sykehuset Innlandet	Sykehuset Telemark	Sykehuset i Østfold	Sørlandet sykehus	Vestre Viken NB kun Drammen	Diakonhjemmet sykehus	Lovisenberg diakonale sykehus	Sumnaas
Policy for antibiotikabruk	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Vurderes antibiotikabruk i kvalitetsutvalg, antibiotikakomite e.l.	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Er det fastsatt spesifikke mål for antibiotikabruken	Green	Red	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Rapporteres antibiotikabruk til ledelsen	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Rapporteres antibiotikabruk til kliniske avdelinger	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Fins rapporter over lokale/egne resistensforhold	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Er rapportene lett tilgjengelige	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Mandat for A-team	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Er tverrfaglig A-team utnevnt	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Vurderes logistikk for mikrobiologiske prøver og svarrapportering	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green
Utarbeidet milepælsplan (Frist 1/10)	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green	Green

## 1.5. Forskrivningsregler og utleveringsbestemmelser

Tidligere ble bruk av legemidler i noen grad styrt av forskrivningsregler og utleveringsbestemmelser. Dette er nå endret og de fleste av disse er fjernet. For antibiotika har vi nå fått mer detaljerte retningslinjer fra Helsedirektoratet. I tillegg er det også lagt inn varsler i systemer for forskrivnings- og ekspedisjonsstøtte (FEST) slik at dersom legen skriver resept på et fluorokinolon eller makrolid antibiotikum så vil det komme en varslingsstekst på skjermen. Det samme skjer ved bruk av Felleskatalogen og datasystemet som benyttes på apotek (Farmapro).

For noen legemidler inneholder preparatomtalen en anbefaling at det er spesialist, eller lege ansatt ved spesialavdeling i sykehus, som skal administrere legemidlet. En slik formulering er imidlertid ikke rettslig bindende for rekvirerende helsepersonell. Helsetilsynet fører normalt ikke tilsyn med behandling, kun dersom noe spesielt skjer. Da kan det opprettes en tilsynssak.

### Utleverings- og rekvireringsbestemmelser:

Legemiddelverket kan bestemme at et legemiddel skal ha begrenset utlevering i henhold til forskrift om legemidler § 7-4. Det er apoteket, og ikke rekvirerende lege, som har plikt til å påse at kravene til utlevering er oppfylt for legemidler med utleveringsbestemmelser i henhold til forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler § 8-4. Utleveringsbestemmelsene kommer opp som varsler i apotekenes datasystem (Farmapro) og apotekene har da mulighet til å kontrollere at kravene i utleveringsbestemmelsen er oppfylt.

### § 7-4. Utleverings- og rekvireringsregler.

Statens legemiddelverk gir forskrifter om hvilke reseptpliktige legemidler som skal ha en begrenset utlevering. For legemidler til mennesker tas det særlig hensyn til om legemidlet:

- a) på grunn av sine farmasøytiske eller medisinske egenskaper, fordi det er et nytt legemiddel, eller av hensyn til folkehelsen bør være forbeholdt behandlinger som bare kan foretas i et sykehusmiljø,
- b) brukes til behandling av sykdommer som må diagnostiseres i et sykehusmiljø, eller i institusjoner som har egnet diagnoseutstyr, mens tilførsel og oppfølging kan skje utenfor sykehuset,
- c) er beregnet på polikliniske pasienter, men kontroll av virkning og bivirkninger krever medvirkning av spesialist både ved behandlingsstart og videre under behandlingen.

Utleveringsbestemmelser som brukes i dag for antibiotika er reservert til behandling av tuberkulose, og spesielt viktige antibiotika. Antibiotika i denne kategorien som er rekvirert av veterinær, kan kun utleveres etter særskilt tillatelse fra Legemiddelverket

## 1.6. Fastsettelse av pris på og refusjon for antibiotika

Det er ikke et spesielt regelverk for antibiotika med hensyn til pris, finansiering og distribusjonsmodell for å sikre riktig bruk og stabil tilgjengelighet. For bruk i primærhelsetjenesten kan i dag de fleste antibiotika selges og distribueres gjennom apotek og grossister basert på forskrivning fra den enkelte lege. For bruk i norske sykehus, der de aller fleste pasienter med infeksjoner med antibiotikaresistente bakterier behandles, skjer distribusjon og salg via sykehusapotekene, eventuelt private apotek som har avtale om sykehusleveranse.



Prisen på antibiotika fastsettes på samme måte som for andre legemidler gjennom maksimalpris systemet. Alle registrerte reseptpliktige antibiotika får en maksimalpris fastsatt av Legemiddelverket før de kan markedsføres. Legemiddelfirmaene søker om pris hos Legemiddelverket. Legemiddelverket fastsetter apotekenes maksimale innkjøpspris og maksimale apotekavance. Sammen gir dette apotekenes maksimale utsalgspris (AUP). Maksimalprisen for legemidler settes som regel lik gjennomsnittet av de tre laveste prisene legemidlet selges for i et utvalg av europeiske land. Disse landene er Sverige, Finland, Danmark, Tyskland, Østerrike, Belgia, Nederland, England og Irland.

For antibiotika som selges på registreringsfritak gjelder ikke maksimalprissystemet. Da kan grossist selge preparatet til apotek for den pris de selv velger. Det er egne regler for apotekavance for legemidler som selges på godkjenningfritak, som normalt gir høyere avance.

De fleste antibiotika forskrives på hvit resept, eller de brukes i sykehus. Når antibiotika forskrives på blå resept er det knyttet til indikasjonen og refusjonsvilkårene er knyttet til sykdomskodene og er den samme for alle preparater som brukes ved de samme infeksjonene. Nedenfor listes de mest benyttede refusjonskoder, sykdommer, noen eksempler på refusjonsbetingelser og refusjonsvilkår som benyttes ved forskrivning av antibiotika på blå resept. Refusjonsvilkår er trolig mindre egnet til å styre bruk av enkeltpreparater.

**Refusjonskoder, sykdommer:**

- Palliativ behandling i livets slutfase
- Infeksjoner som affiserer hjertet
- Osteomyelitt
- Status etter transplantert organ / vev

**Refusjonsbetingelser:**

- Ved ulike varianter av Immunsvekkelse
- Luftveisinfeksjoner og astma
- Komplikasjoner etter prosedyrer utført på sykehus
- Infeksjoner i urinveiene
- Cystisk fibrose

**Refusjonsvilkår:**

Til hvert område kan det være knyttet forskjellige refusjonsvilkår, som eksempelvis:

- Vilkår 136: Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn 3 måneder.
- Vilkår 31: Behandlingen skal være instituert ved infeksjonsmedisinsk, onkologisk eller revmatologisk sykehusavdeling, eller poliklinikk, eller av spesialist i vedkommende spesialitet. Legen kan rekvirere legemidlet til seg selv på blå resept
- Vilkår 116: Refusjon ytes kun etter resept fra sykehus

Det er få antibiotika som er markedsført i Norge hvor det er søkt om refusjon og hvor produktet har gjennomgått en helseøkonomisk vurdering. Det er ingen erfaring med hurtig metodevurderinger av nye antibiotika i Nye metoder (<https://nyemetoder.no>).

### **1.7. Nasjonalt senter for legemiddelmangel og legemiddelberedskap**

Formålet med den nasjonale beredskapsfunksjon for legemidler er å få en styrket nasjonal funksjon for overvåking og tiltak knyttet til mangelsituasjoner og utviklingen av den nasjonale legemiddelberedskapen for spesialisthelsetjenesten. Prinsippene for arbeidet er: Overvåke forsynings situasjonen, kartlegge omfang av problemer som oppdages, finne løsninger og kommunisere disse til alle berørte parter. Den nasjonale funksjon skal støtte de lokale legemiddelkomiteer og det lokale og regionale beredskapsarbeid.

Dette innebærer å levere tjenestene så trygt og kostnadseffektivt som mulig gjennom oppbygging og spredning av kompetanse innen spesialisthelsetjenesten.

#### **Organisering**

Den nasjonale beredskapsfunksjon for legemidler er organisert under Oslo Universitetssykehus HF med følgende bemanning:

- Farmasøytstillinger 2 x 50%
- Medisinsk faglig kompetanse/legestillinger 2 x 50%

#### **Målgruppe**

Den nasjonale funksjon skal i tillegg til rollen på nasjonalt nivå med utvikling av nasjonal legemiddelberedskap for spesialisthelsetjenesten være en støttefunksjon for det lokale og regionale arbeid med legemiddelberedskap i helseforetakene.

Den nasjonale funksjonen må organisere arbeidet på en slik måte at det sikres involvering og oppfølging regionalt og lokalt i hele landet.

Målgruppen er ansatte og ledelsen i helseforetakene og sykehusapotekforetakene i de fire helseregioner.

#### **Oppgaver for nasjonal beredskapsfunksjon for legemidler**

Oppgaver lagt til den nasjonale beredskapsfunksjon for legemidler for å kunne håndtere legemiddelmangel i spesialisthelsetjenesten er som følger:

- Overvåke forsynings situasjonen i samarbeid med Statens Legemiddelverk, grossister og leverandører
- Ta imot meldinger fra fagmiljø etc. om endrede terapianbefalinger og forbruksendringer med betydning for leveransesikkerheten
- Utforme alternative terapianbefalinger som kan benyttes ved mangelsituasjoner, i samarbeid med Statens Legemiddelverk og fagmiljøene, både forebyggende og ved behov
- Varsle og gi råd til spesialisthelsetjenesten i mangelsituasjoner
- Foreslå og tilrettelegge for alternative løsninger ved leveringssvikt i samarbeid med fagmiljøene, Statens Legemiddelverk, leverandører og grossister
- Informere alle aktuelle aktører om alternative løsninger ved leveringssvikt i samarbeid med fagmiljøene, Statens Legemiddelverk, leverandører og grossister

- Samarbeide med LIS omkring beredskapskrav/leveringssikkerhet i legemiddelavtalene. Erfaring fra grossistbyttet viser at flere varegrupper er aktuelle herunder også handelsvarer som f. eks enkelte skyllevæsker og dialysevæsker
- Ha ansvar for tilsyn med beredskapslager hos grossist
- Forvalte det sentrale beredskapslager hos grossist – herunder ha ansvar for sammensetning og kvanta. Dette arbeidet må basere seg på den eksisterende ROS-analysen fra Helsedirektoratet og revidering av ROS-analysen må gjennomføres regelmessig
- Ta avgjørelser om evt. bruk av beredskapslagrede legemidler, dvs. gi tillatelse og legge føringer for bruken når man går under 80 % av avtalte lagret volum
- Gi råd ved behov for rasjonering
- Etablere nettløsning for informasjonsdeling
- Tilrettelegge for logistikkinformasjon via FEST (Forskrivnings- og ekspedisjonsstøtte) ved situasjoner med leveringssvikt og bidra til effektive løsninger i elektronisk kurve

## 2 Sikre riktig bruk og bevaring – identifisere særskilt viktige antibiotika

### **Delmål: Etablere en liste over hvilke antibiotika som defineres som særskilt viktige i spesialisthelsetjenesten**

Prosjektet skulle evaluere en modell for å definere hvilke antibiotika som ansees som særskilt viktige i den norske helsetjenesten. Valg av aktuell portefølje er gjennomført ved hjelp av eksperter på antibiotikaområdet i samarbeid med Nasjonal kompetansesetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten, Helsedirektoratet, Legemiddelverket, Nasjonalt senter for legemiddelmangel og legemiddelberedskap (NSLB) og Folkehelseinstituttet.

Hensikten med dette arbeidet var å evaluere om en slik modell kunne benyttes til å identifisere antibiotika som man ønsket å være særskilt oppmerksomme på i forhold til riktig bruk og stabil tilgjengelighet. Det vil trolig ikke være ønskelig eller hensiktsmessig å innføre strenge restriksjoner, begrense bruk eller lage særordninger for alle typer av antibiotika. Av den grunn ønsket vi å evaluere en modell for å identifisere antibiotika som vi bør være særskilt oppmerksomme på og sikre tilgjengeligheten av.

### **2.1. Bruk av en svensk metode som utgangspunkt**

De svenske Folkhälsomyndighetene har fått et lignende oppdrag fra sin regjering- «Ta fram en modell för att identifiera vilka antibiotika som ska klassas som” antibiotika med särskilt medicinskt värde och som vi behöver säkerställa tillgänglighet till”. Metoden for å klassifisere, og velge portefølje i dette prosjektet bygger delvis på arbeidet som Folkhälsomyndigheten har gjort. (Vedlegg 1). Vi har i vårt prosjekt fått mulighet til å ta utgangspunkt i den svenske modellen og være med på å validere og teste ut modellen som de utvikler, gjøre tilpasninger til norske forhold, og se hvordan den slår ut og scorer under norske forhold. Alternativet til å teste den svenske modellen ville være å teste ut lignende typer kriterier uavhengig av arbeidet som gjøres i Sverige. For å validere metodikken opprettet vi en referansegruppe i samarbeid med Norsk infeksjonsmedisinsk forening og Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (KAS). De har gitt verdifulle innspill i prosessen med å evaluere antibiotika.

#### **Medlemmer i referansegruppen:**

Jan Erik Berdal, Avd. Overlege, Akershus Universitetssykehus

Trond Bruun, Overlege, Haukeland Universitetssykehus

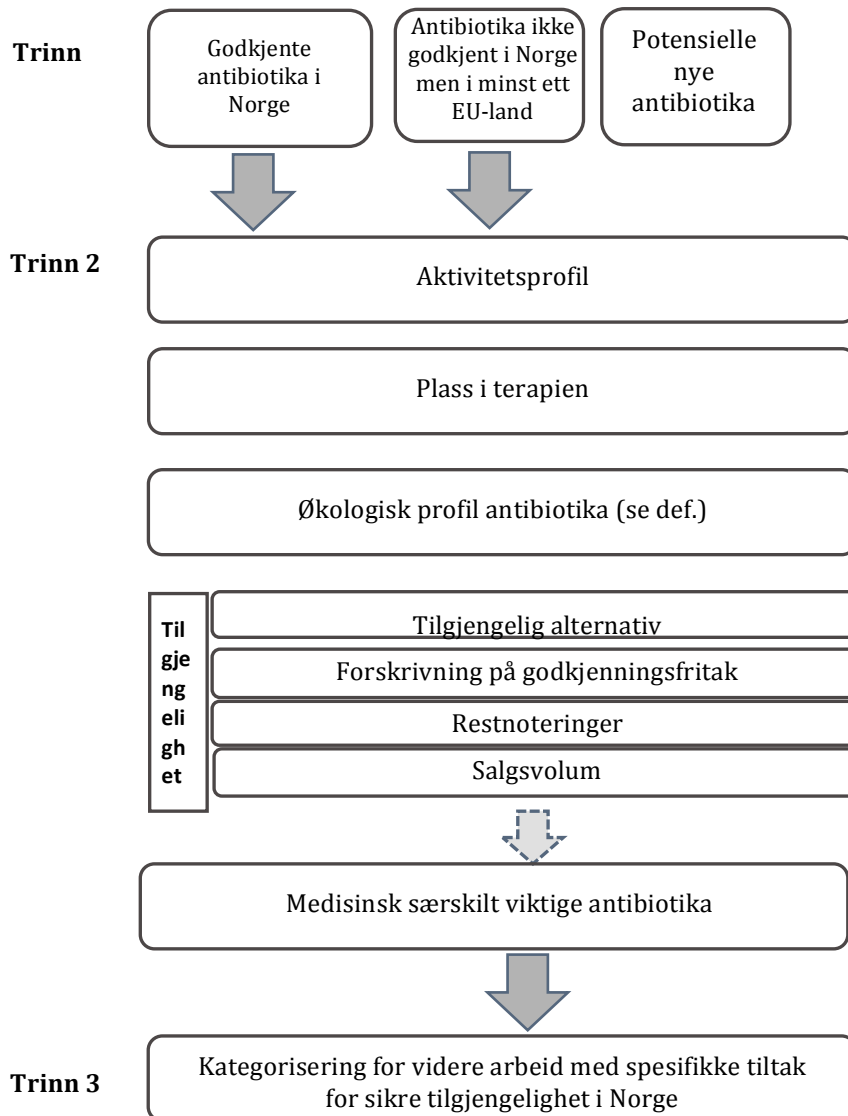
Børge Forland Gjøsæ, Overlege, Stavanger Universitetssykehus

Dag Berild, Professor/ Overlege, Oslo Universitetssykehus

Martin Steinbakk, Overlege, Folkehelseinstituttet

## 2.2. Flytskjema for valg og klassifisering av aktuelle antibiotika

For de relevante antibiotika ble det forsøkt å utføre en bedømmelse i henhold til modellen nedenfor.



### 2.3. Identifikasjon av aktuelle kategorier av antibiotika

Det første trinnet i flytskjemaet består av å identifisere og velge aktuelle antibiotika. Den svenske modellen klassifiserte antibiotika i tre ulike kategorier (se tabell 1) som vi har benyttet i dette arbeidet i) Antibiotika med markedsføringstillatelse i Norge ii) Antibiotika som brukes på godkjenningfritak i Norge iii) Potensielt nye antibiotika. I tabellen angis disse kategoriene, aktuelle resistenstyper og kilder til å velge antibiotika som testes i modellen.

Tabell 1: Aktuelle kategorier av antibiotika og aktuelle resistenstyper

Aktuelle kategorier av antibiotika	Resistenstyper	Kilder
Antibiotika med markedsføringstillatelse i Norge	MRSA – Meticillinresistente <i>Staphylococcus aureus</i> VRE – Vankomycin resistente enterokokker ESBL/ESBL-carba (Ekstendert Spektrum Betalaktamase) - produksjon hos gramnegative stavbakterier	Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus - kapitlene multiresistente mikrober og sepsis.  Enkelte relevante antibiotika mottatt som innspill fra Referansegruppen
Antibiotika som brukes på godkjenningfritak i Norge	MRSA, VRE, ESBL MDR-Tbc	Nasjonal faglig retningslinje for antibiotikabruk i sykehus - kapitlene multiresistente mikrober og sepsis. Innspill fra Referansegruppen. (18)
Potensielt nye antibiotika	Antibiotika til behandling av MRSA, VRE og ESBL som er søkt godkjent hos FDA, EMA	Horizon scanning, metodevarsel, <a href="http://www.mednytt.no/">www.mednytt.no/</a> Legemiddelverket

Valg av aktuelle antibiotika som er godkjent i Norge og scores i modellen er basert på Helsedirektoratets Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus og kapitlene om behandling av sepsis og multiresistente bakterier. For å avgrense utvalget av antibiotika ble det i den norske prosjektgruppen tidlig bestemt at klassifiseringen skulle begrenses til disse gruppene.

I tillegg ble valg av nye antibiotika basert på innspill om nylig godkjente legemidler fra Legemiddelverket. Referansegruppen ble forespurt om å vurdere og inkludere aktuelle antibiotika som brukes på godkjenningfritak i Norge, samt potensielle nye antibiotika (5). En fullstendig liste over valgte antibiotika som ble vurdert gjennom denne metoden vises i tabell 3.

Flere av de valgte antibiotika brukes både til behandling av sepsis og til behandling av infeksjoner med multiresistente bakterier. Ved sepsis skal antibiotikabehandling starte senest en time etter at diagnose er fastlagt (18). På dette tidspunktet kan pasienten ha både ukjent infeksjonsfokus og ukjente mikrober. Valg av antibiotika vil i stor grad være forankret i sykehistorie og klinisk skjønn, i tillegg til retningslinjer/faglitteratur. I nasjonal faglig retningslinje er det gitt anbefalinger utfra forskjellige scenarier. Ved behandling av infeksjoner med multiresistente bakterier vil man normalt kunne støtte seg på data fra mikrobiologiske undersøkelser. Når infeksjonsfokus er kjent har man som oftest tatt prøver og sendt disse til dyrking, eller man har fått svar fra mikrobiologisk laboratorium på innsendte prøver.

## 2.4. Vurdering av resistenstyper for de valgte antibiotika

Den svenske modellen ble forsøkt brukt som grunnlag for å vurdere risikoen og de medisinske utfordringene ved behandling av infeksjoner forårsaket av resistente bakterier. Modellen inneholdt også parametere for å vurdere forekomst og behov for behandlingsressurser:

- I. Forekomst av infeksjoner og bærerskap
- II. Infeksjonstrend
- III. Risiko for smittespredning
- IV. Behandlingsmuligheter og behov (inkludert AMR)
- V. Behov for ressurser i helsetjenesten
- VI. Primærbehandling og sykehusbehandling per pasient med aktuell infeksjon
- VII. Mortalitet

Det viste seg at for flere av disse områdene mangler vi gode og lett tilgjengelige data for situasjonen i Norge. Vi har noen data i NORM (5) og NOIS (24) rapportene som gir signaler om forekomst, men konklusjonen var at de var vanskelig å bruke.

I et arbeidsmøte med referansegruppen ble de utvalgte antibiotika og de forskjellige resistente bakteriene diskutert som presentert i tabell 2 og 3. I møtet fremkom det at vi mangler gode mortalitetsdata relatert til bakterietype i Norge. De finnes noe data i NORM rapporten og i rapporten fra CDC: «Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013. Her er det estimerte tall basert på overvåkingsdata fra forskjellige stater. Disse dataene passer ikke med forholdene i Norge, men kan gi et signal om hvilken utvikling vi kan forvente. I rapporten fra ECDC fra 2009 finnes det estimer for Europa fra 2007. Datagrunnlaget er da basert på mer enn 10 år gamle data.

Basert på dette ble det besluttet å ikke gå videre med å finne scoringsverdier på et så detaljert nivå som den svenske modellen krever. Et alternativ til å vurdere hvilke resistenstyper som utgjør den største trusselen i Norge er å gi en samlet vurdering basert på innspill fra referansegruppen, utviklingstrekk fra NORM-rapporten og EARS-Net rapportene fra 2015 og 2016.

Utviklingen i resistens blant enterobakterier, spesielt ESBL- og ESBL-carba- produserende resistente bakterier, blir vurdert som den største trusselen. Antibiotika med effekt mot disse bakteriene ble vurdert som særskilt viktige i det videre prosjektarbeidet.

Prosjektgruppen valgte å gå bort fra å bruke den svenske modellen for vurdering av resistenstyper.

Det viste seg i ettertid at Folkehälsomyndigheten i Sverige har gjort endringer og oppdateringer av modellen for å tilpasse den til sitt mandat; å se på alle antibiotika som brukes i Sverige. I Norge ser vi kun på antibiotika til bruk ved behandling av sepsis og infeksjoner med multiresistente bakterier.

I tabellen nedenfor gis en oversikt over de aktuelle resistente bakteriene som er diskutert og vurdert i prosjektet. For hver gruppe er det satt inn en kortfattet beskrivelse under definisjoner og kommentarer.

Tabell 2. Bakterielle resistenstyper som vurderes som en behandlingsutfordring

Resistens-typer	Definisjoner	Kommentarer
<b>MRSA</b>	MRSA er gule stafylokokker som har utviklet resistens mot alle betalaktamantibiotika, unntatt 5. generasjons cefalosporiner. Enkelte stammer kan i tillegg være resistente mot flere andre typer antibiotika. Forskjellen mellom meticillinsensitive (MSSA) og meticillinresistente (MRSA) gule stafylokokker er knyttet til følsomheten for antibiotika.	Blant land som overvåker MRSA, har Norge og Island den laveste forekomsten i verden. I de fleste andre land i Europa er andelen MRSA av blodkulturisolater med <i>S. aureus</i> over 20%, i andre verdensdeler ofte over 50%. I Norge er andelen under 1%. Økt reisevirksomhet, økt kontakt med utenlandske sykehus for helsearbeidere og pasienter kan øke smittepresset mot Norge og norske helseinstitusjoner.
<b>ESBL</b>	ESBL er en forkortelse for "extended spectrum betalactamase" hos Gram negative bakterier. I norsk litteratur brukes begrepet "betalaktamaser med utvidet spektrum". Betalaktamaser er betegnelsen på spesielle enzymer som produseres av både grampositive og gramnegative bakterier. Har evnen til å inaktivere penicilliner.	Det foreligger ikke internasjonal enighet om alle betegnelser rundt ESBL. I Norge er ESBL-holdige bakterier delt inn i tre grupper: ESBL <sub>A</sub> , ESBL <sub>M</sub> og ESBL <sub>KARBA</sub> . ESBL <sub>A/M</sub> -holdige bakterier er i hovedsak resistente mot penicilliner, de fleste cefalosporiner, men ikke karbapenemer. ESBL-produserende bakterier er også ofte resistente mot flere andre antibiotika klasser, slik som fluorokinoloner
<b>ESBL – carba</b>	ESBL <sub>KARBA</sub> -holdige bakterier er resistente mot alle betalaktam antibiotika, inkl. penicilliner, cefalosporiner og karbapenemer. De samlede resistensegenskapene hos ESBL <sub>KARBA</sub> -holdige bakterier gjør bakteriene svært resistente	Funn av Gram-negative bakterier med ESBL av typen karbapenemase (ESBL <sub>Karba</sub> ) ble i 2014 meldepliktige til MSIS. Det er en tydelig økning i antall meldte tilfeller.
<b>ESBL-carba med kolistin resistens</b>	Kolistin har vært regnet som siste mulige behandling mot ESBL <sub>Karba</sub> resistente bakterier	I EuScape undersøkelsen (12-2016) med data fra 38 europeiske land var 28% av ESBL <sub>Karba</sub> positive <i>K. pneumoniae</i> resistente mot Kolistin
<b>MDR-pseudomonas</b>	<i>Pseudomonas</i> bakterien er resistent overfor en rekke vanlige antibiotika, men er vanligvis sensitiv for aminoglykosider, ceftazidim, aztreonam, karbapenemer, piperacillin-tazobaktam og ciprofloksacin. Kombinasjon av flere antibiotika bør brukes	De mest resistente stammene er foreløpig ikke sett i Norge. Derfor skaper ikke disse bakteriene de største problemer. Det er ingen systematisk overvåking av disse bakteriene i Norge unntatt når de er bærere ESBL <sub>Karba</sub> resistens. 7 pasienter med denne resistens typen er påvist i 2015.
<b>MDR-Klebsiella</b>	Klebsiella bakterien er resistent overfor en rekke vanlige antibiotika, men er vanligvis sensitiv for ceftazidim, aztreonam, karbapenemer, piperacillin-tazobaktam og kolistin.	Det har vært utbrudd ved flere sykehus med <i>K. pneumoniae</i> av ESBL typen CTX-M. I 2015 er det rapportert 20 pasienter med ESBL-Carba av NMD og OXA type resistente mot Klebsiella
<b>MDR – acinetobacter</b>	<i>Acinetobacter</i> spp. er gramnegative stavbakterier som ofte forekommer i sykehus. Spesielt <i>A. Baumannii</i> kan skape problemer	Normalt lite patogene og det er ingen systematisk overvåking, unntatt når de er bærere av ESBL <sub>Karba</sub> resistens
<b>Vankomycin-resistens</b>	Sjeldent forekommende, men det har vært flere utbrudd ved ulike sykehus	Funn av VRE er meldepliktig til MSIS. Er ikke et stort problem i Norge
<b>Clostridium difficile</b>	Utløses som oftest av antibiotikabruk. Ved endring av normalflora overtar <i>Clostridium difficile</i> . Det kan gi livstruende colitt	Det finnes flere alternativer for å behandle tilstanden. Behandling kan ofte skje ambulant. Faeces transplantasjon er et alternativ ved sviktende effekt av antibiotika
<b>MDR Neissera gonorrhoeae</b>	Seksuelt overførbart bakterie med kraftig økning i resistensutvikling	I dag er ikke lenger per oral behandling effektiv. Eneste effektive behandling er injeksjon med ceftriaxon og spectinomycin
<b>MDR Mycobacterium tuberculosis</b>	Spredning av resistent tuberkulose overvåkes nøye	Tuberkulosepasienter følges nøye, og ved nye tilfeller spores og genotypes bakteriene for lettere å kunne finne frem til alle eksponerte

Kilder FHI. Smittevernveilederen (6), WHO Priority Pathogen List (21)  
Antibiotikaresistens – kunnskapshull, utfordringer og aktuelle tiltak, 2014 (7)

Tabell 3. Liste over aktuelle antibiotika som scores på tilgjengelighet og effekt mot resistenstyper



Antibiotika	G+ pos	G- neg	MRS A	VRE	ESBL	ESBL - Carb a	Res / MDR Pseu. aero Klebs. pneu	Cl. diff	Kommentar	Plass i behandling
<b>Godkjent i Norge</b>										
Benzympenicillin	++	+							- K.pne	1
Piperacillin/Tazobaktam	+++	+++			+++	++	++/- K. Pneu			1, 2
Trimetoprim/sulfametoksazol. Po	++	++	+++						Ambulant	1
Doksisyklin	+++	+	+++						Ambulant	1
Erytromycin	+++		++						Ambulant	1, 2
Klindamycin	+++		+++							1, 2
Teikoplanin iv	+++		+++	+++				+++		1, 2
Vankomycin iv	+++		+++					+++		1, 2
Metronidazol								+++	Anaerobe	1
Daptomycin iv	+++		+++	++						2
Linezolid iv/po	+++		+++	+++						2
Tigesyklin iv	+++	+++	+++		+++	++	-/-P/+		Ac.Baum	2
Rifampicin po/iv	+++		+++						TBC	
Fucidin, tbl. krem. komp.	+++		+++						Kombin	
Ampicillin iv/ + Sulbaktam	+++	++	+	++	++			++	Ac.Baum	1, 2
Kloksa-/Dikloksacillin	+++									1
Ceftriakson iv	+++	+++								1
Cefotaksim iv	+++	+++								2, 3
Ciprofloksacin	+	+++					++/-			
Levofloksacin	++	+++							Legionella	
Imipinem/cilastatin iv	++	+++		+					Ac.Baum	1
Meropenem iv	+++	+++			+++		++			1, 2
Ertapenem, iv	+++	+++			++					2
Tobramycin	+	+++	++		++	+	++/- K.pne		Ac.Baum	2
Gentamicin	++	+++	++		++	+	+/- K.pne		Ac.Baum	1, 2
Kolistin iv.		++			++	++	++		Ac.Baum	1, 2
Mecillinam, iv, po		+++			?(+)					
<b>Nye antibiotika godkjent i Norge</b>										
Ceftazidim/avibaktam, Zavicefta®	+	+++			+++	++	++			2
Ceftolozan/tazobaktam Zerbaxa®	+	+++			++	+	++		+ Hv.staph	2
Tedizolidfosfat (Sivextro®)	+++		+++	++						2
Ceftarolinfosamil (Zinforo®)	+++	+	+++							2
<b>Antibiotika uten markedsføringstillatelse</b>										
Kvinupristin-dalfopristin	+++			++					Kun E.Fa	
Temocillin (Negaban®)		+++			+++	++	+++			3
Fosfomycin	++	+++			+++	+++	- P.aer/+++		Ac.Baum	3

Kilder: SPC, Nasjonal faglig retningslinje for behandling av sepsis og multiresistente bakterier, (18)

**Beskrivelse av scoringsgradering, tatt fra SPC (Godkjent preparatomtale) og i diskusjon med referansegruppen.** (ref. 5, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, EARS-Net 2016)

<p>+ = Liten effekt          ++ = Noe/medium effekt          +++ = God effekt          Blank = Ingen effekt</p>
---

I tabell 3 er de aktuelle antibiotika koblet mot de viktigste resistente bakteriene for å vise hvor de har effekt.

Tabellen er utarbeidet i samarbeid med referansegruppen.

For å kunne vurdere effekt og verdi av de utvalgte antibiotika ved behandling av infeksjoner med multiresistente bakterier, var det viktig å kartlegge virkningsområdet mer i detalj. Dette ble gjennomført som beskrevet ovenfor ved litteraturgjennomgang og diskusjoner med spesialister innen området (referansegruppen).

**Konklusjonen fra referansegruppen** var at den største utfordringen blant de resistente bakteriene er ESBL og ESBL-carba produserende enterobakterier. De viser en sterk økning i antall rapporterte infeksjoner, spesielt de to siste årene. Det samme ser man i Sverige (SWEDES/SVARM, 25). Det vil derfor være særskilt viktig å sikre tilgang til antibiotika som har god effekt mot disse. ESBL-carba kan deles inn i flere undergrupper og det er viktig å ha flere alternativer tilgjengelig. I litteraturen anbefales det å kombinere flere antibiotika ved behandling av ESBL-carba infeksjoner (10, 11, 14, 18).

Det foreligger ikke internasjonal enighet om alle betegnelser rundt ESBL. I Norge er ESBL-holdige bakterier delt inn i tre grupper: ESBL<sub>A</sub>, ESBL<sub>M</sub> og ESBL<sub>KARBA</sub>. ESBL<sub>A/M</sub>-holdige bakterier er i hovedsak resistente mot penicilliner og de fleste cefalosporiner, men ikke karbapenemer. ESBL<sub>KARBA</sub>-holdige bakterier er resistente mot alle betalaktamantibiotika, inkl. penicilliner, cefalosporiner og karbapenemer. De samlede resistensegenskapene hos ESBL<sub>KARBA</sub>-holdige bakterier gjør bakteriene svært resistente. ESBL-produserende bakterier er også ofte resistente mot flere andre antibiotikaklasser, slik som fluorokinoloner og aminoglykosider (6).

Det fremgår også av tabellen at det finnes flere effektive antibiotika til behandling av MRSA, VRE og *C. Difficile*. Antall infeksjoner forårsaket av disse bakteriene er relativt stabilt selv om antall bærere øker.

Antibiotika med markedsføringstillatelse i Norge med effekt både mot ESBL og ESBL-carba er

- Piperacillin/tazobactam
- Tigecyklin
- Kolestin
- Gentamicin (svak virkning mot ESBL-carba)

Det er flere antibiotika med markedsføringstillatelse som har effekt mot ESBL, f.eks. meropenem og ertapenem. Men de har ikke effekt mot ESBL-carba produserende bakterier.

Nye antibiotika med effekt mot ESBL og ESBL-carba er

- Ceftazidim/avibaktam (Zavicefta®)
- Ceftazolan/tazobaktam (Zerbaxa® – smalere spekter mot ESBL-carba)

Disse to antibiotika regnes som særskilt viktige mot ESBL-carba produserende bakterier. I tillegg finnes det uregistrerte antibiotika som temocillin og fosfomycin som har god effekt både

mot ESBL og ESBL-carba produserende bakterier. Alle de nevnte antibiotika unntatt temocillin, er brukt i Norge i 2016 (Tabell 3).

## 2.5. Vurdering av tilgjengelighet for utvalgte antibiotika

Den svenske modellen hadde også utarbeidet et rammeverk for å vurdere tilgjengeligheten av de aktuelle antibiotika i helsetjenesten. Det har vært en god diskusjon mellom Folkhälsomyndigheten og Folkehelseinstituttet. Som konklusjon er det i tabell 4 tatt inn norske definisjoner, og kildene er oppgitt i tabellen. Norsk forankring er sikret gjennom samarbeid med Nasjonalt senter for legemiddelforsyning og legemiddelberedskap mtp utforming og bedømming. Internasjonalt er antibiotika en av de legemiddelgruppene som nevnes hyppig i forbindelse med leveringssvikt (4). Nedenfor, i tabell 4, vises de enkelte parametere som hvert enkelt legemiddel scores etter i henhold til økologisk profil, plass i terapien, tilgjengelighet og leveringsproblem. Hver rad representerer en individuell parameter som hvert legemiddel scores etter. Verdier fra hver rad legges inn i tabell 5 hvor de summeres til slutt slik at hvert legemiddel oppnår en total score.

Tabell 4. Vurdering av økologisk profil, plass i terapien og leveringsikkerhet.

Parametere	Scoringsverdier	Kilder
<b>Plass i behandlingen: Sepsis og multiresistente bakterier</b>	2 = 1. linje 1 = 2. linje 0 = sjeldent brukt, ambulant bruk	Retningslinjer Helsedirektoratet, Salgsstatistikk til Sykehus DDD
<b>Økologisk profil</b>	2 = Smalspektret, velkjent antibiotika klasse uten signifikante resistensproblemer eller bivirkninger 1 = Mild – medium risiko for resistensproblem, alvorlige AAD eller annen påvirkning på normalflora. 0 = Bredspektret antibiotikum. Høy risiko, eller ukjent risiko for resistensproblem, alvorlige AAD eller annen påvirkning på normal flora.	Ref.: Basert på side 4 og 5 i kortversjon av Helsedirektoratet terapiveiledning: Bruk antibiotika riktig og tabellen Antibiotikaøkologi  SPC, Hdir veileder og litteratur
<b>Tilgjengelige alternativ</b>	4 = Få produksjonssteder, kun en markedsføringstillatelse 2 = Medium tilgang, 2 – 3 likeverdige alternativ, generika og/ eller terapeutiske 0 = God tilgang, > 3 likeverdige alternativ, generika og/ eller terapeutiske	Legemiddelverket, OUS beredskapssenter, LIS
<b>Restnotering med klinisk konsekvens</b>	2 = Dårlig tilgjengelighet, gjentakende og/eller langvarige restnoteringer 1 = Få restnoteringer 0 = God tilgang, ingen restnoteringer	Legemiddelverket, Helsedirektoratet OUS

Prosjektet har fokusert på å sikre tilgang til viktige antibiotika. Forsyningssikkerhet er spesielt viktig for de antibiotika som karakteriseres som særskilt viktige basert på effekt mot multiresistente bakterier. Man må være oppmerksom på at i tabell 5 er det kun parameter; «Plass i behandlingen», som sier noe om klinisk effekt av produktet. Den er hentet fra Helsedirektoratets; Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus. Den kliniske effektvurderingen er presentert i tabell 3, og vil være den viktigste parameteren i valget av særskilt viktige antibiotika.

Scoringsverdier for hvert enkelt antibiotikum med hensyn til plass i behandlingen, økologisk profil og tilgjengelighet vises i Tabell 5. Enkeltverdiene og totalsum som de enkelte antibiotika oppnår etter en vurdering er basert på kriteriene i tabell 4.

**Tabell 5. Scoringsverdier for hvert enkelt antibiotikum**

Trinn 2 Nyere antibiotika godkjent i Norge med medium eller god effekt mot høyrisiko resistente bakterier for vurdering av særskilt medisinsk verdi, basert på plass i terapien, økologisk profil samt tilgjengelighet. Vurderingen gjøres for det år modellen brukes.

Poengscore: Antibiotika med effekt mot høgrisiko resistenstyper	b: Formulering	c: Plass i terapien 0, 1 eller 2	d: Økologisk profil 0, 1 eller 2	Tilgjengelige alternativer 0, 2 eller 4	Restnotering med klinisk konsekvens 0, 1 eller 2	Sum
<b>A) Antibiotika registrert</b>						
Piperacillin/tazobactam	IV	2	1	4	2	9
Penicillin G	IV	2	2	4	2	10
Doksycyklin IV reg. fritak	tbl/IV	0	1	2	1	4
Ampicillin/Amoxicillin, Evt. + sulbactam / clavulan	tbl/IV	2	1	2	1	6
Kloksa/Dikloksacyklin	IV	2	2	2	1	7
Erytromycin kaps	kaps/IV	0	1	2	0	3
Klindamycin IV kaps	IV/kaps	1	1	2	0	4
Selexid® (mecillinam)	IV/tbl	1	2	2	1	6
Ciprofloksacin	IV	0	0	2	0	2
Levofloksacin (Uregistrert)	IV	0	0	2	0	2
Vancomycin	IV	1	0	2	0	3
Tobramycin	IV	1	2	2	0	5
Gentamicin	IV	2	2	2	0	6
Cefotaksim	IV	0	0	0	0	0
Ceftriaxon	IV	0	0	0	0	0
Rifampicin	tbl	0	2	2	0	4
Metronidazol	tbl	1	1	2	0	4
Promixin® (Kolistin)	IV	0	0	4	1	5
Trimetoprim+sulfa, IV reg. fritak	tbl	0	1	0	0	1
Sivextro® (tedizolidfosfat)	IV/tbl	0	1	2	0	3
Zinforo® (ceftarolinfosamil)	IV	0	1	2	0	3
Targocid® (Teikoplanin)	IV	0	1	4	0	5
Cubicin® (Daptomycin)	IV	0	1	2	0	3
Dificlir® (fidaksomicin)	tbl	0	0	0	0	0
Invanz® (ertapenem)	IV	0	0	4	0	4
Meropenem *(Pseudomonas)	IV	2	0	4	2	8
Tienam® (Imipenem+Cilastin)	IV	2	0	2	2	6
Tygacil® (tigecyclin) 50 mg iv	IV	1	0	4	1	6
Linezolid	IV	1	1	2	1	5
<b>B) Antibiotika på reg. fritak</b>						
Negaban® (temocillin) **	IV	0	0	2	2	5
Fosfomycin	IV	0	0	4	2	6
<b>C) Potensielt nye antibiotika</b>						
Zerbaxa® (Ceftolozan+tazobactam)	IV	0	0	4	1	5
Zavicefta® (Ceftacidime+avibactam)	IV	0	0	4	1	5

Resultatet viser at benzylpenicillin (10 -), piperacillin/tazobaktam (9 -), og meropenem (8 poeng), er de tre antibiotika som får flest poeng. Basert på den erfaringen vi har med leveringssvikt av disse legemidlene er de eksempler på tre antibiotika som må få spesiell oppmerksomhet for å sikre at de alltid er tilgjengelige.

Benzylpenicillin er det mest brukte antibiotikum i sykehusene, og forsyningsproblemene man har opplevd de siste årene har skapt mye usikkerhet, frustrasjon og ekstra arbeid. Det har i den forbindelse vært diskutert om felles nordiske innkjøp av kritiske penicilliner vil være hensiktsmessig å utrede. Det samme gjelder for meropenem hvor rasjonering ble innført i 2015 grunnet begrenset tilgang. I april 2017 kom det melding om at en stor andel av piperacillin/tazobaktam leveransene til Norge ville bli borte i minst 6 måneder. Disse tilfellene underbygger at svikt i antibiotika forsyningen ser ut til å være en vedvarende utfordring hvor gode beredskapsrutiner og lagernivå er viktige for å sikre en jevn tilgang til disse produktene. Men ved langvarige leveringsproblem må man i tillegg bruke andre løsninger som råd om alternativ terapi og anskaffelse av alternative antibiotika. Disse problemene krever oppmerksomhet og innsats som beslaglegger ressurser i sykehusene, i innkjøps- og overvåkingsorganisasjonene, hos Legemiddelverket, og i forsyningskjeden.

Ser vi på de antibiotika som ble rangert som særskilt viktige til behandling av ESBL og ESBL-carba i tabell 3, får de av flere grunner lave poengsummer i tabell 5. Noen av forklaringene kan være at det er mindre leveringsproblem med nyere, patenterte antibiotika, mens de tre som topper tabellen alle har hatt leveringsproblemer. Helse- direktoratets nasjonale faglige retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus ble publisert i 2013. Noen aktuelle antibiotika var da ikke tilgjengelige, eller de hadde ikke markedsføringstillatelse i Norge. ESBL og spesielt ESBL-carba resistente bakterier har først de siste årene fått stor oppmerksomhet. ESBL-carba produserende Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa* og *Acinetobacter* spp. har vært rapporteringspliktige til MSIS siden 2012 og viser en klar økning i forekomst.

Basert på disse analysene og innspill fra referansegruppen utpeker Zavicefta og Zerbaxa seg som særskilt viktige antibiotika på bakgrunn av sin effekt mot ESBL-carba resistente bakterier.

Man har sett at lavt salgsvolum og dårlig inntjening på enkelte antibiotika har resultert i at de trekkes fra markedet i Norge og sykehusene blir avhengige av uregistrerte preparater. Dette har til nå i hovedsak forekommet for substanser som ikke lenger har patentbeskyttelse og hvor det er sterkt rabatterte avtalepriser.

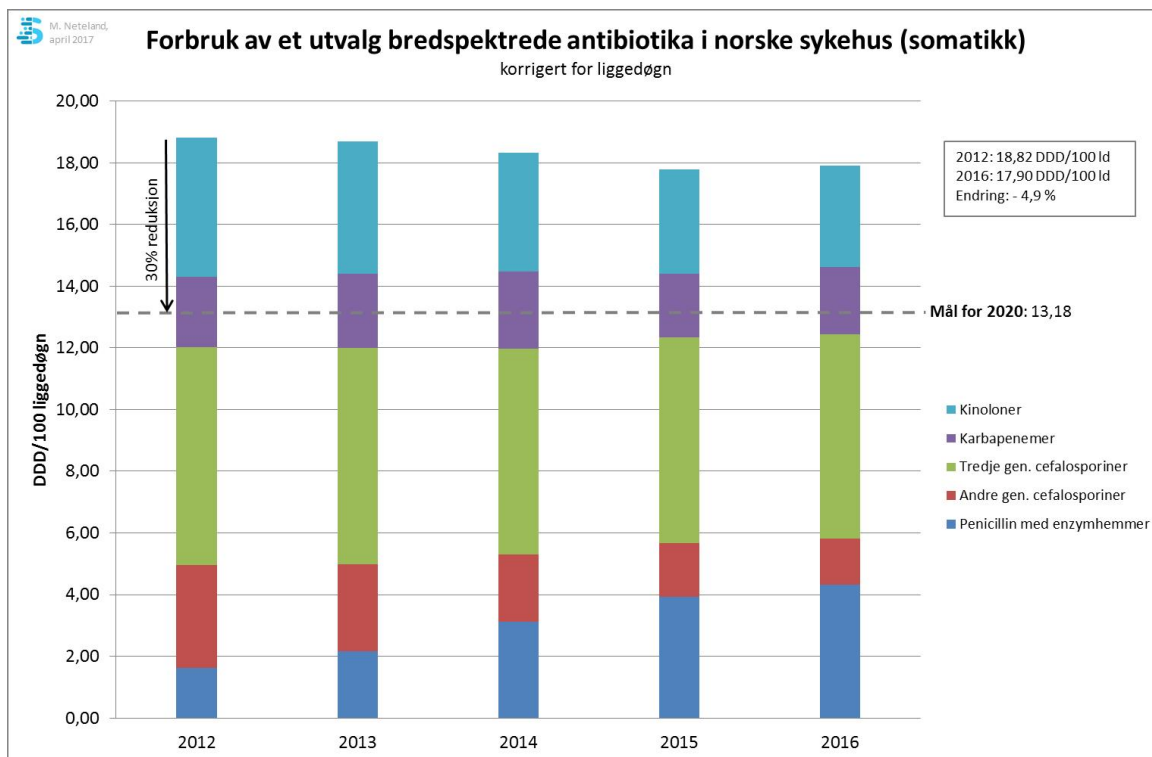
Oppsummerer man erfaringene synes det klart at leveringssikkerheten for enkelte antibiotika bør økes. Utviklingen innen logistikkområdet de siste 15 årene har ført til stadig lavere lagre i hele distribusjonskjeden fra produsent til pasient. De ulike legemiddelprodusentene velger ulik strategi for distribusjon av legemidler til norske grossister. Noen har egne lagre i Norge, andre har nordiske lagre, men vi ser også europeiske felleslagre der alt distribueres fra ett sted. I disse tilfellene er det svært vanskelig å sikre leveranser til Norge dersom det oppstår problemer. Problemer oppstår da på grunn av at land overbyr hverandre i situasjoner hvor leveringssvikt oppstår. Hvis markedet da er stort nok vil ikke Norge komme i betraktning grunnet lavt volum.

For å sikre tilgang på viktige antibiotika bør det ses nærmere på hvordan man kan øke volumene av viktige produkter og sikre at de kan disponeres i Norge. En løsning kan være å øke/ etablere beredskapslagre. I dag er det grossister inkl. produsenter som kan være grossist for egne produkter, og apotek som i praksis kan lagre legemidler i Norge. Det bør vurderes om det ved inngåelse av kontrakter om levering av legemidler som LIS formidler

også kan være klausuler om beredskapslagring/minimumslagre dedikert til Norge. For de produktene som det inngås LIS-avtaler for vil dette kunne bidra til økt leveringsikkerhet. Det er hovedsakelig generikamarkedet som har god LIS-avtaledækning. Innen gruppen nyere patenterte legemidler ser vi oftere at leverandørene ikke gir tilbud LIS-anbudene og man må finne andre mekanismer for å få bedre leveringsikkerhet.

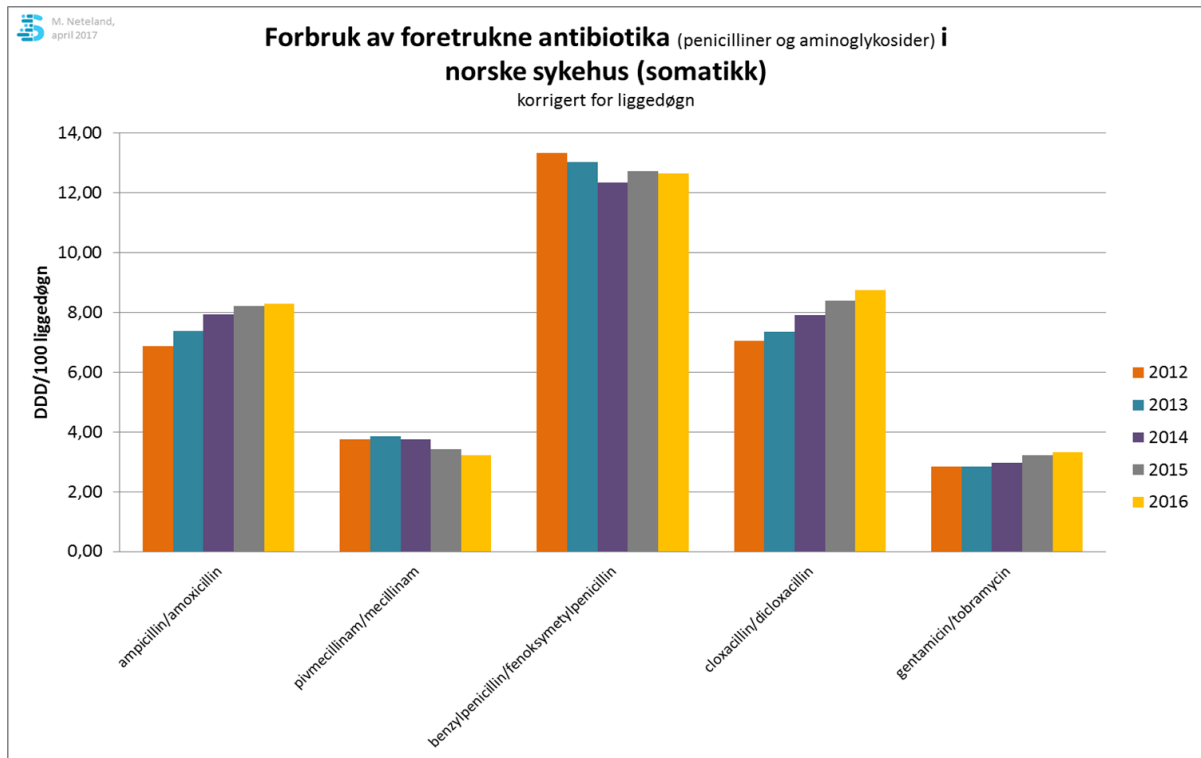
## 2.6. Utvikling i forbruk av antibiotika i norske sykehus 2012 - 2016

Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten støtter norske sykehus i arbeidet for ansvarlig antibiotikabruk. Kompetansetjenesten vil ha mulighet til å estimere behov og anslå bruk basert på salgstall fra apotek til norske sykehus hentet fra Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk (SLS) og aktivitetsdata fra Norsk pasientregister (NPR). Infeksjonsregistre og meldesystemer slik som Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober (NORM) vil også kunne gi informasjon til en eventuell pilot. Figur 4 - 6 nedenfor viser forbruket av et utvalg av de aktuelle antibiotika.



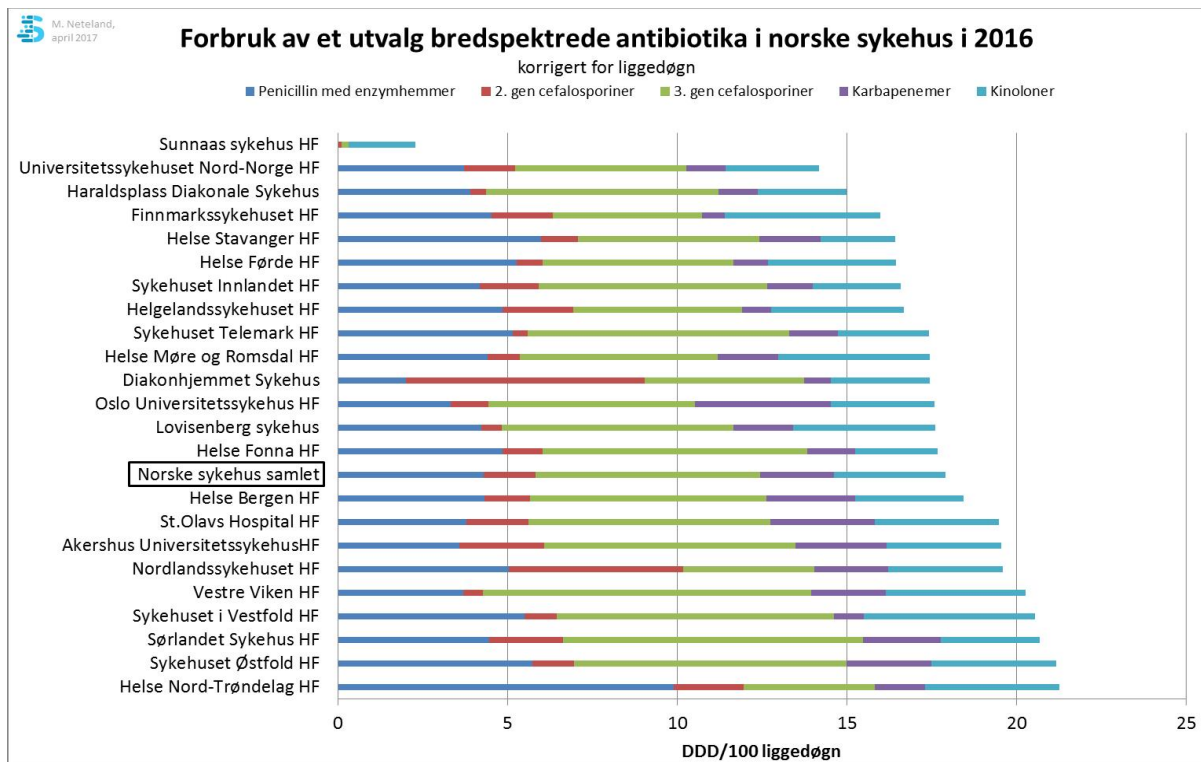
Figur 4. Forbruk av et utvalg av bredspektrede antibiotika i norske sykehus 2012-2016.

Figur 4 viser via stiplet linje i tillegg resultater av målsetningene i handlingsplanen mot antibiotikaresistens. Det er en tydelig nedgang i forbruket av 2. generasjons cefalosporiner og kinoloner. Forbruket av 3. generasjons cefalosporiner har stabilisert seg etter et fall i forbruk de første to årene. Forbruket av karbapenemer er stabilt. Den lille nedgangen i forbruket av karbapenemer i 2015 skyldes trolig leveringsproblemer på meropenem. Samtidig ser vi en kraftig økning i forbruket av penicillin med enzymhemmer. Det er spesielt innen mage-tarm-infeksjoner at forbruket har økt. I følge Ø.Holen et al. (17) ble 74% av pasienter med intra-abdominale infeksjoner behandlet med piperacillin med enzymhemmer slik det fremkom i en punktprevalensstudie i mai 2016.



Figur 5. Forbruk av foretrukne antibiotika i norske sykehus 2012-2016.

Figur 5 viser en klar økning i bruk av ampicillin og kloxacillin. Aminoglykosidene øker også noe i bruk mens de andre er relativt stabile. Dette er i tråd med målsetningene i nasjonal handlingsplan.



Figur 6. Forbruket av et utvalg av bredspektrede antibiotika i norske sykehus i 2016.

Figur 6 viser likevel at det er en betydelig variasjon mellom sykehusene i forbruket av bredspektret antibiotika når det korrigeres for liggedøgn. Forskjeller i pasientpopulasjon og behandlingstilbud er noe av årsaken til at helseforetakene kommer ulikt ut, men de med noenlunde lik aktivitetsprofil kan sammenligne seg med hverandre.



### 3 Sikre stabil tilgjengelighet

#### **Delmål: Sikre stabil tilgang til antibiotika identifisert som særskilt viktige.**

Ved å sikre riktig bruk og stabil tilgang kan man lettere sikre at disse antibiotika primært benyttes til behandling av infeksjoner med resistente bakterier i spesialisthelsetjenesten.

Dette arbeidet tok utgangspunkt i å kartlegge ulike virkemidler langs distribusjonskjeden som er viktige for å sikre stabil tilgjengelighet av antibiotika, for å se på muligheten for:

- Utvikle insentiver slik at leverandørene har interesse av å registrere nye antibiotika og sikre stabil levering
- Sikre salg av de aktuelle antibiotika i en distribusjonskjede som kan monitorere bruk
- Former for konkurranseutsetting og forhandlinger som gjennomføres av LIS

For å få innspill til dette kartla vi eksisterende virkemidler som benyttes i dag gjennom legemiddelinnkjøp og grossistavtalen for levering av legemidler til spesialisthelsetjenesten i Norge Nasjonalt senter for legemiddelmangel og legemiddelberedskap i spesialisthelsetjenesten (NLMB) samarbeider med LIS og grossistadministrasjonen som forvalter grossistavtalen for å bidra til økt leveringssikkerhet og øke beredskapen. Eksempler på virkemidler:

- Beredskapsavtaler i regi av grossistavtalen for levering av legemidler til spesialisthelsetjenesten i Norge
- Eksempler
  - Volumforpliktelser ved årlige anbud
  - Valg av mer enn 1 leverandør
  - Bestemmelser omkring lagerhold og volum
  - Nasjonale avtaler versus avtaler for det enkelte helseforetak
  - Nordiske avtaler

I tillegg ble det vurdert å se på muligheter og kartlegge utfordringer ved å implementere nye løsninger, slik som innføring av en årlig avgift og frakoble prisen på det enkelte antibiotika fra salgsvolum. Hensikten med dette var å se på hvilke muligheter som eksisterte i dagens system for å etablere et insentiv for at leverandører av nye særskilt viktige antibiotika vil forhandle om en kontrakt med det offentlige. Leverandørene må da ta på seg et leveringsansvar for antibiotika som sikrer de nødvendige volum til et lite marked. Særskilt med tanke på antibiotika som kanskje ikke skal brukes, men være i beredskap i tilfelle infeksjoner med multiresistente bakterier oppstår.

#### **3.1. Dagens innkjøpsordning for antibiotika igjennom LIS**

Dagens innkjøpsordning for antibiotika skjer gjennom anbudskonkurransene på basislegemidlene, eller i direkte forhandling med leverandører som ikke gir tilbud i konkurransene. Her har to-årige avtaler vært vanlige i de tilfeller der det har vært langvarig generisk konkurranse og prisnivået er senket. For 2017 ble det gjennomført to anskaffelser:

- LIS 1701 A som er ettårige avtaler
- LIS 1701 B som er toårige avtaler

I vurdering av anbudsdokumentene legges legemiddelverkets bytteliste til grunn for sammenligning av preparatene der det er aktuelt. Kontrakt tildeles for hver farmasøytisk formulering innen hver ATC-kode til den leverandøren som har det økonomisk mest fordelaktige tilbudet basert på følgende kriterier:

- Pris – vektes 40 %
- Brukervennlighet, pakninger og produktspekter – vektes 40 %
- Leveringssikkerhet – vektes 20 %

De siste årene har LIS mottatt tilbud fra to leverandører av benzylpenicillin, men for 2017 var det kun en tilbyder. LIS erfarer at prisene på enkelte virkestoff er på vei opp, noe som kan skyldes mindre generisk konkurranse. LIS mottar tilbud på nye antibiotika som det ennå ikke er et stort forbruk av. For mange antibiotika er rabattene betydelige, men for nyere substanser er det vanligvis noe lavere rabatt som tilbys.

### **For hvilke antibiotika - hvilke virkestoff er det ønskelig med beredskap**

Det er viktig å avklare hvilke antibiotika, og hvilke virkestoff foretakene beslutter å ha beredskap på. Arbeidet og metodene som ble diskutert i kapittelet om identifisering av særskilt viktige antibiotika vil være beslutninger som må formidles til LIS. Samtidig vil det også være viktig å skille mellom innkjøp av ulike kategorier av antibiotika som:

- Volumvarer er de som brukes daglig i sykehusene
  - ✓ Disse er i dag som oftest i de årlige LIS avtalene som inngås mellom leverandørene og Helseforetakene
- Nye antibiotika mot resistente bakterier
  - ✓ Nye antibiotika som sykehusene må ha tilgjengelige, men som de helst ikke ønsker å bruke
- LIS-avtalevarer, HF og RHF avtaler
  - ✓ LIS-avtalevarer til reduserte priser kan bety at varelinjene skifter hvert år. Et år avtalevarer. Neste år kan det være at ingen leverandører gir tilbud. Avtalestrukturen i dag betyr at det er ulike avtaler for de 21 HF-ene. Det vurderes nasjonale avtaler
- Ikke avtalevarer
  - ✓ Beredskap også på ikke avtalevarer

### **Hvilken type beredskap er hensiktsmessig**

Det er viktig å skille mellom ulike typer av beredskap. Når man vurderer beredskap for en vanlig driftssituasjon kan det være tilstrekkelig at grossisten eller leverandørene har beredskapslager. Beredskap for akutsituasjoner betinger at preparatene ligger ute på de aktuelle sykehusene. I tillegg er det slik at de ulike helseregionene har særegne behov, eksempelvis har Helse Vest nasjonalt ansvar for brannskade avdeling og Helse Sør Øst har store avdelinger for premature. Dette innebærer en tett og god dialog med helseregionene og Helseforetakene for å planlegge nødvendige antibiotika som må være tilgjengelige.

LIS har i samarbeid med Sykehusapotekene etablert en fokusliste for grossisten AHN. Den skiller på ulike nivåer av lager for ulike legemidler. Denne listen er ikke ment for beredskap, kun som et verktøy for grossistene sin logistikkavdeling.

**Hvor skal lageret være**

Følgende parametere er det viktig å inkludere i vurderingene av hvor lageret kan være og hvem som skal eie varene:

- Lager på sykehusene, sykehusene eier varene, kun lokalt ansvar
- Lager hos grossisten, grossisten eier varene, nasjonalt ansvar
- Lager hos leverandør, leverandøren eier varene, nasjonalt ansvar
- Lager hos egen grossist. Kan Forsyningscenteret i Helse Sør Øst være et alternativ for nasjonalt lager?

Egne fysiske lagre på sykehusene betyr krav til lagerplass og oppbevaring. Det vil gi en økt kapitalbinding for sykehusene, men det er større mulighet for at varene kan kjøpes til avtalepris. Rullering må sikres for å unngå at legemidlene går ut på holdbarhet. Ved utløpt holdbarhet vil det påløpe destruksjonskostnader.

Lager hos grossist kan bety en høyere grossistmargin/avanse eller gebyr per pakning. Her vil det være behov for en tett oppfølging av varebeholdningene, og en mulighet for eksport når grossisten eier varen. I tillegg har grossistene leveringsplikt.

Beredskap eller lager hos leverandør vil kunne bety en høyere pris per pakning. Sykehusene vil da måtte betale leverandør for å sikre en slik tilgjengelighet. Dersom disse pakningene ikke har avtalepris så vil trolig dette bety en høyere pris per pakning.

Lager hos egen grossist vi kunne gi lavere grossistmargin og mer sikker forsyning, men høyere logistikk/varelager kostnader. Forsyningscenteret i Helse Sør Øst har i dag grossist tillatelse. Uavhengig av løsning må sykehusene være forberedt på å betale for beredskap.

**Tidligere erfaringer med ulike typer av avtaler med beredskapselementer**

Erfaring fra tidligere ulike typer av avtaler med beredskapselement som vil kunne være aktuelle for antibiotika er beskrevet under:

**1. Beredskapsavtaler for inf. væsker**

Beredskapslageret omfatter infusjonsvæsker i følgende ATC-grupper:

- B05BA03 Glukose 50mg/ml i pakninger på 500 og 1000ml
- B05BB01 Natriumklorid 9mg/ml i pakninger på 500 og 1000ml
- B05BB01 Ringer-Acetat i pakninger på 500 og 1000ml

Leverandørene som blir tildelt kontrakter forplikter seg til at beredskapslageret skal befinne seg på norsk jord, og det skal til enhver tid ha minimum 5/12 av antatt årsvolum lagret. For leverandører med produksjon i Norge kan lageret bestå av 2 deler ferdigvarer og 3 deler råvarer til produksjon.

**Administrering av avtalene / Beredskapsinspeksjon**

LIS har på vegne av helseforetakene ansvaret for å dokumentere at beredskapskravene til stedlige lagre av infusjonsvæsker iht. Helsetilsynets krav og at rammeavtalene mellom helseforetakene og leverandørene etterleves. Beredskapsinspeksjonene gjøres på et representativt utvalg av produktene. Målet med beredskapsinspeksjonene er å søke bekreftelse på at de aktuelle krav etterleves samt å avdekke forbedringsområder.

## 2. Eksempel på beredskapsavtaler på legemidler: LIS 0701 avtaler for 2007 - 2008

I Sosial- og helsedirektoratets årlige brev til RHF'ene (IS-2/2006) oppfordret direktoratet RHF'ene til å bidra til mest mulig kostnadseffektive løsninger for nasjonal legemiddelberedskap. På vegne av de regionale helseforetakene (RHF'ene) ble det vurdert å inngå leverandørbaserte beredskapslagre av utvalgte legemidler. Avtalene skulle bidra til å sikre en god tilgang til legemidler i en krisesituasjon. I tilbudskonkurransen som LIS utlyste i 2006 for avtaler i 2007 og 2008 søkte LIS å inngå beredskapsavtaler på noen utvalgte virkestoff med leverandørene.

Avtalenes varighet

- Avtaler om beredskapslagring skal ha en varighet på 2 år. Oppdragsgiverne hadde opsjonsrett på prolongering av avtalene i ytterligere 1 år.
- I motsetning til de ordinære LIS-avtalene hvor valgene blir foretatt pr. helseforetak (HF) ville disse avtalene bli inngått av RHF'ene eller de som eventuelt var gitt fullmakt til å inngå avtale på deres vegne.
- Beredskapslageret skulle omfatte en aktuell liste av legemidler i følgende substanser, beredningsformer og i forventet volum. Beredskapslageret skal volummessig utgjøre 3/12 av antatt årsforbruk.

### Øvrige betingelser og forhold

- Rullering av lager / holdbarhet
- Beredskapslagerets beliggenhet
- Prising av legemidler som inngår i beredskapsordningen
- Kontroll av beredskapslager
- Utfasing av lager ved bytte av leverandør
- Kriterier for valg av leverandør

ATC-kode	Substans	Beredningsform	Pakning	Styrke	Antatt årsforbruk	Minimum beredskapslager
A03BA01	Atropin	Injeksjonsvæske	10x1ml	1mg/ml	14 379	3 600
C01BD01	Amiodaron	Injeksjonsvæske	10x3ml	50mg	7 232	1 800
C01CA24	Adrenalin	Injeksjonsvæske	10x5ml	0,1mg/ml	3 403	850
C01CA24	Adrenalin	Injeksjonsvæske	10x1ml	1mg/ml	5 703	1 500
C01DA02	Glyceroltrinitrat	Infusjonskonsentrat	10x10ml	5mg	4 010	1 000
H01BB02	Oxytocin	Injeksjonsvæske	5x1ml	10IE	20 927	5 200
L04AA01	Ciclosporin	Infusjonskonsentrat	10x1ml	50mg	371	100
M03AB01	Suksametonium	Injeksjonsvæske	10x20ml	10mg	3 083	770
N02AA01	Morfin	Injeksjonsvæske	10x1ml	10mg/ml	25 183	6 300

Priser ble gitt med og uten beredskapsavtale. Leverandørene kunne tilby alternative pakninger og styrker til de som var angitt i tabellen ovenfor. I den aktuelle konkurransen ble det mottatt tilbud og inngått LIS-avtaler på amiodarone, glyceryl trinitrate, oxytocin, ciclosporin og morfin, der også enkelte av firmaene tilbød beredskapsavtale. Valg ble foretatt per Region, men det ble inngått HF-avtaler med 3 måneders forbruk. En utfordring med dette anbudet var utfasing ved skifte av leverandør det ble et problematisk sluttsalg av utgående avtaleprodukt.

### 3.2. Diskusjon av ulike typer av insentiver

I prosjektet ble det diskuterte ulike muligheter for innovative innkjøp som sikrer riktig bruk og stabil tilgjengelighet. For å utvikle en modell som sikrer riktig bruk og stabil tilgjengelighet ble det pekt på enkelte elementer som man da må vurdere:

- Det vil være mulig å gjennomføre et eget anbud for utvalgte virkestoff, da LIS har erfaring med dette på andre områder
- Bruk av spesialistgruppe slik som i andre anbud som er mer terapirettet. Spesialistgruppen består ofte av kliniker, farmasøyt og innkjøp/juridisk kompetanse.
- Krav til leverandørene om beredskap
- Beredskapskrav kan også vurderes inn som et element i en ny grossistavtale
- Vurderinger omkring spesialhelsetjenesten kan være egen grossist/benytte et forsyningscenter kan være aktuelt
- Vurdere behov, hensiktsmessighet av nasjonale avtaler
- Krav til miljø og etikk

Vedtektene for Sykehusinnkjøp HF tydeliggjør også flere målsettinger for etableringen som muliggjør mer innovative innkjøp i fremtiden:

- Sykehusinnkjøp skal utøve en spesialisert og profesjonell innkjøpstjeneste for spesialisthelsetjenesten.
- Sykehusinnkjøp skal ha strategisk og operativt ansvar for innkjøp i spesialisthelsetjenesten.
- Foretaket skal delta aktivt i internasjonale nettverk og søke deltagelse i internasjonale allianser for å fremme økt samordning av innkjøp på internasjonalt nivå.
- Innkjøpstjenesten skal være profesjonell, spesialisert og tilgjengelig for brukerne. Helseforetaket skal sørge for at anskaffelsene skjer på korrekt og samfunnsansvarlig måte.
- Helseforetaket skal være pådriver for etisk handel og miljøvennlige innkjøp.
- **Innovasjon** skal fremmes og det skal tilrettelegges for bruk av nye **innovative** løsninger i spesialisthelsetjenesten

Behovet for nye antibiotika som bare skal benyttes i tilfeller med antibiotikaresistens vil i volum (antall pakninger pr år) trolig være lavt, så fremt at andre systemer for god kontroll på antibiotikaresistens og riktig bruk og bevaring er implementert. Dette innebærer at

leverandørene vil ha lav inntjening, og vil kunne tjene mer per pakning solgt ved å tilby dette uregistrert. Flere viktige legemidler med lite salgsvolum selges og innføres i dag som uregistrert vare. I dag er det slik at det å ha en markedsføringstillatelse, ikke utløser en salgsforpliktelse. Uenighet mellom leverandør og myndigheter om maksimalpris eller lavt salgsvolum kan være årsaker til at legemidlet ikke markedsføres i Norge.

## 4 Mulighetene for å utvikle nye økonomiske modeller som gir insentiv til riktig bruk og stabil tilgjengelighet

### **Delmål: Se på muligheten for å utvikle nye økonomiske modeller som gir insentiv til riktig bruk og stabil tilgjengelighet.**

Det er ønskelig at alle nye legemidler som skal innføres i norske sykehus skal gjennom en metodevurdering. En metodevurdering er en systematisk gjennomgang av effekt, sikkerhet, kostnadseffektivitetsanalyser og budsjetteffekter og kostnader per pasient for et nytt legemiddel. En metodevurdering vil kunne informere om prioriteringsbeslutninger og om verdien av å kunne ta i bruk et nytt legemiddel i helsetjenesten.

I prosjektet ønsket vi derfor å se på hvordan metodevurderinger kunne benyttes og hvilke begrensninger som eventuelt eksisterer med dagens system for å benytte seg av dette verktøyet og helseøkonomiske analyser til å fastsette verdien av særskilt viktige antibiotika. En av mulighetene som ble vurdert var å se på hvordan man kunne gjøre en utvidet metodevurdering/helseteknologivurdering (HTA). Resultatet av en slik HTA-analyse vil kunne gi signaler hvor mye Norge vil være villig til å betale for å sikre tilgang til et særskilt viktig antibiotikum. En vurdering av muligheter og barrierer for å frikoble prisen av et nytt antibiotikum fra volumet som selges var også ønskelig.

Gjennom identifiseringen av særskilt viktige antibiotika konkluderte referansegruppen at den største utfordringen blant de resistente bakteriene er ESBL og ESBL-carba produserende enterobakterier. De viser en sterk økning i antall rapporterte infeksjoner. Det vil derfor være særskilt viktig å sikre tilgang til antibiotika som har god effekt mot disse. Et av de utvalgte antibiotika som fremkom gjennom klassifiseringen av særskilt viktige antibiotika og resistenstyper var et nytt legemiddel aktivt mot ESBL, Zavicefta (ceftazidime-avibactam). Da prosjektet startet hadde Zavicefta ennå ikke fått markedsføringstillatelse i Norge, men ventes markedsført høsten 2017. Dermed virket det som en god kandidat til å utføre og teste muligheter og forutsetninger for å gjennomføre en metodevurdering, men også til å se på hvilke eventuelle tilleggsvurderinger og barrierer som ville være relevante i eksisterende systemer.

To tilnærminger viste seg å være relevante for en HTA vurdering av Zavicefta. Den første er et scenario der Zavicefta vurderes som et antibiotikum som en siste mulighet for behandling av alvorlige gramnegative infeksjoner. Dette ville bety at det nesten aldri ville bli brukt i Norge, og det vil være nødvendig å vurdere verdien av å ha et slikt legemiddel på hylla, med stabil tilgjengelighet.

Det andre alternativet er at Zavicefta brukes i stedet for meropenem, som i dag i Norge forbeholdes alvorlige infeksjoner siden det dekker et bredere spektrum av bakterier enn Zavicefta. I en slik strategi vil bruk av Zavicefta bli vurdert som et meropenem sparende regime for å opprettholde effekten av meropenem. Dette ville bety at Zavicefta vil kunne bli mer brukt i Norge, og det vil være nødvendig å vurdere verdien av å ha tilgang til meropenem og spare på denne, og samtidig sikre stabil tilgjengelighet til begge legemidlene. Meropenem er imidlertid ikke aktiv mot ESBL-carba-resistente bakterier, slik at for disse pasientene vil dette ikke være et alternativ.

#### 4.1. Hurtig metodevurderinger og søknad om forhåndsgodkjent refusjon

Hurtig metodevurderinger i spesialisthelsetjenesten og søknad om forhåndsgodkjent refusjon i folketrygden gir grunnlag for prioriteringsbeslutninger på gruppenivå. Gjennom metodevurderingen vurderes følgende prioriteringskriterier; nyttekriteriet, alvorlighetskriteriet og ressurskriteriet. Disse kriteriene skal vurderes samlet opp mot hverandre. Kvantifisering av dette skjer gjennom metodevurderinger, der nytte måles som gode leveår, kvalitetsjusterte leveår (QALY). Alvorlighet kvantifiseres ved å måle hvor mange gode leveår som tapes ved fravær av behandlingen som vurderes, mens ressursene måles som budsjetteffekter gjennom en budsjettanalyse.

Selve prosessen starter ved at et metodevarsel utarbeides på dag 120 i prosessen der leverandøren søker om godkjenning og markedsføringstillatelse av et nytt legemiddel. Selve metodevurderingen tar inntil 180 dager, og deretter tar enten legemiddelverket eller RHF-ene beslutning om innføring av et nytt legemiddel avhengig av hvor det finansieres. Dokumentasjonen som sendes inn er fra MT-innehaver og omfatter, klinisk effektdokumentasjon, en helseøkonomisk analyse og en budsjettanalyse. Evalueringen hos Legemiddelverket skjer i samhandling med kliniske eksperter, og Helsedirektoratet som arbeider med nasjonale retningslinjer.

Det er MT-innehaver som sender inn dokumentasjon og som har bevisbyrden. Innsendelse av dokumentasjon skjer i henhold til «Mal for innsendelse av dokumentasjon» samt retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser. I tillegg kan man diskutere dokumentasjonen som sendes inn og aktuelle problemstillinger i formøter mellom legemiddelverket og MT-innehaver.

##### **Klinisk effektdokumentasjon som benyttes**

- Randomiserte klinisk studier (RCT)
- Systematiske oversikter
- Metaanalyser
- Indirekte sammenlikninger/NMA
- Preparatomtalen (SPC)
- European public assessment report (EPAR)

I den helseøkonomiske analysen vil det være viktig og svært relevant for nye antibiotika å diskutere valg av sammenlignings alternativer. Tidshorisonten og hvilke data og ekstrapoleringer som gjøres etter kliniske studier er også av betydning.

Kliniske eksperter benyttes til å avklare/kvalitetssikre sentrale forutsetninger i analysene slik som i) pasientgrunnet og behandlingspraksis i Norge, ii) valg av behandlingsalternativ (komparator), iii) overførbarhet av kliniske studiedata til klinisk praksis, iv) framskrivning av kliniske studiedata utover studieperioden, v) behandlingsvarighet med legemidlene, vi) ressursbruk (administrasjon & organisering, oppfølging) og vii) hvordan håndteres legemiddelmangel.

Hurtig metodevurderinger og prisforhandlinger, i den forbindelse er det viktig med rolleavklaring. Sykehusinnkjøp forhandler pris og avtalestruktur, mens legemiddelverket beregner ICER og trekker konklusjon om kostnadseffektivitet. Beslutningsforum beslutter/godkjenner bruk eller ikke når det foreligger en sluttrapport fra SLV.



## 4.2. Begrensninger med dagens metodevurderinger og retningslinjer for legemiddeløkonomisk analyse

Det ble identifisert enkelte begrensninger med dagens metodevurderingssystem og retningslinjer for legemiddeløkonomisk analyse for å fastsette verdien av et nytt antibiotikum. Særskilt gjelder dette hvis man ønsker å se på tilleggskriterier for å estimere verdien av å ha ett nytt antibiotikum som et beredskapslegemiddel i påvente av enkelte tilfeller av antibiotikaresistens. I en slik situasjon vil et nytt antibiotikum kun bli brukt i en situasjon der man får en økning i resistente tilfeller i Norge.

Flere kriterier ble diskutert som relevante å vurdere sammenlignet med det som man til vanlig ser på i metodevurderingene. Elementer som kan være ønskelig å verdsette for å sikre tilgang til og forutsigbar leveranse av et kritisk viktig antibiotikum er:

- Verdien av å redusere og kontrollere AMR, relatert til den potensielle trussele
- Verdien av stabil forsyning av det aktuelle antibiotikumet
- Verdien av sikker beredskap
- Verdien av bedre overvåking av antibiotika bruk på sykehusene

Vanligvis brukes den helseøkonomiske eller samfunnsøkonomiske verdien (ICER) som fremkommer fra kostnadseffektivitetsanalysen til å forhandle med leverandøren om en refusjonspris som er lavere enn maksimal prisen til det nye antibiotikumet. I kostnadseffektivitetsanalysen sammenlignes det med relevante komparatorer og hensyn tas til prioriteringskriteriene for vurderinger av helsetjenester i Norge.

En rekke utfordringer med dagens hurtig metodevurderinger ble diskutert både med leverandører av antibiotika, Legemiddelverket og i prosjektgruppen.

- Det er lite erfaring med å vurdere antibiotika gjennom systemet for å søke forhåndsgodkjent refusjon, og Nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Dette er ikke et obligatorisk krav ved innføring av nye antibiotika.
- Den generelle malen for innlevering av dokumentasjon relatert til HTA er ikke tilpasset spesifikke terapigrupper, heller ikke antibiotika
- Retningslinjer for legemiddeløkonomisk analyse er ikke tilpasset enkelte terapeutiske områder som antibiotika
- Det vil være usikkerhet omkring relevante komparatorer som skal brukes i analysen, samt de mest relevante resultatene som skal måles og tidslinjer som skal brukes i analysen
- Det var en generell bekymring i prosjektgruppen at dette vil kunne bli benyttet til å øke kostnaden for nye antibiotika og at dette vil kunne spre seg til andre områder
- Leverandørene var bekymret over å bli tvunget til å komme frem med ytterligere dokumentasjon for en pilotinnlevering uten å vite konsekvensene det får for deres nye legemiddel.

## 4.3. Erfaringer med å bestille en vurdering av et nytt antibiotika i nye metoder

Styringsgruppen til Nasjonal handlingsplan for antibiotika, anbefalte tidlig å bruke systemet Nye metoder, ha dialog med fagdirektørene i de fire regionale helseforetakene og beslutningsfunksjonen i dette systemet i arbeidet med å vurdere en pilot. Beslutninger om

hvilke metoder som skal finansieres innenfor de regionale helseforetakenes rammer, ligger innenfor «sørge for» ansvaret til de regionale helseforetakene. De regionale helseforetakene har, gjennom likelydende styrevedtak fra 2014, delegert denne myndigheten til Beslutningsforum bestående av de fire administrerende direktørene. Beslutninger om innføring av nye metoder i de regionale helseforetakene fattes dermed ved konsensus i møter mellom de fire administrerende direktørene. Helsedirektøren og en brukerrepresentant deltar som observatører i møtene.

Ved å bruke Nye metoder ville man i prosjektet kunne gi viktige innspill til hvordan man i fremtiden kan benytte dette systemet for å best vurdere verdien av fremtidige nye særskilt viktige antibiotika som grunnlag for kontraktsforhandlinger. Det ble derfor sendt inn et forslag til metode på Zavicefta. Møtet i Bestillerforum mente imidlertid at de ikke ville bruke Nye metoder til dette, men vurderte at antibiotika styringsprogram i Sykehus ville dekke dette.

Prosjektgruppen diskuterte denne beslutningen og mente at Antibiotikastyringsprogrammer i sykehus vil være viktig for å følge opp bruken av nye antibiotika i norske sykehus, men ikke for å sikre stabil tilgjengelighet, eller eventuelt betale for beredskap. Prosjektgruppen vurderte at det vil være viktig å kunne gjennomføre metodevurderinger av nye antibiotika for å informere om verdien av disse til LIS. I prosjektet arbeidet man derfor videre med å se etter muligheter og barrierer i det norske systemet for å kunne oppnå dette, og komme med forslag om hvordan man eventuelt kan arbeide med dette i fremtiden. Det ble etablert tett dialog med Legemiddelverket for å diskutere bruk av Nye metoder nærmere, samtidig som LIS også ble orientert. I tillegg hadde man flere møter med aktuelle leverandører av nye antibiotika for å diskutere disse utfordringene.

#### **4.4. Erfaringer fra Sverige – svensk analyse av en ny «betalingsmodell for antibiotika**

I prosjektperioden tok den svenske legemiddelindustriforeningen – «Läkemedelsindustriföreningen (LIF)» frem et forslag til en ny betalingsmodell for nye antibiotika for å sikre tilgjengeligheten. Folkhälsomyndigheten (FOHM) og Tandvårds och läkemedelsförmånsverket (TLV) fikk i oppdrag å vurdere forutsetningene bak den foreslåtte betalingsmodellen i praksis. Oppdraget fokuserte på tilgjengelighet til nye antibiotika i Sverige.

Sverige er på samme måte som Norge i en situasjon med fremdeles lite resistensproblemer sammenlignet med mange andre land. Tilfeller som er svært vanskelig å behandle på grunn av multiresistente bakterier forekommer likevel også i Sverige, og da er tilgang til visse spesifikke antibiotika helt avgjørende for pasientens prognose.

En forutsetning for å beholde det gode resistensgrunnlaget er å bruke antibiotika på en ansvarlig måte. Antibiotika med lav etterspørsel og få tilfeller med multiresistente bakterier i Sverige bidrar til at foretakene (innhavere av markedsføringstillatelse) ønsker bedre økonomiske insentiver for å ha visse antibiotika tilgjengelig på det svenske markedet. Den eksisterende forretningsmodellen er å få betalt per solgte pakning, men legemiddelindustrien, og flere andre aktører anser at den ikke er optimal for antibiotika, det vil si den gir ikke tilstrekkelig insentiv til forskning og ansvarlig bruk.

LIF's forslag til modell gikk ut på at leverandøren som selger et viktig antibiotikum skulle få hoveddelen av sin inntekt i form av en fast årlig verdibasert betaling, der verdien er avhengig av helsegevinsten til behandlingen. Leverandørens inntekt per solgte forpakning ble foreslått til å være veldig lav. Den faste årlige betalingen skulle betales av staten mens landstingene vil betale den lave stykkprisen per anvendt pakke. LIF foreslo også at det etableres såkalte "antibiotikapenger" på eldre generiske antibiotika som en måte for staten å finansiere den faste årlige betalingen.

**Folkhälsomyndigheten** konkluderte i desember 2016 at LIF's forslag til en ny betalingsmodell i den nåværende utforming burde testes i et pilotprosjekt da de mente at juridiske og finansielle forutsetninger var for svakt eller mangelfullt utredet. De anbefalte at regjeringen avventet videre til 1 desember 2017, da Folkhälsomyndigheten og TLV vil ha levert et bredere regjeringsoppdrag om «tillgänglighet». Dette vil gi en mulighet til å vurdere ulike betalingsmodeller for å sikre tilgjengelighet, og veie disse opp mot hverandre.

Angående å implementere en fast årlig betaling, mente de at dette kunne være verdt å teste ut, men siden oppdraget gjelder å vurdere om modellen sikrer tilgjengelighet bør den trolig være basert på direkte og indirekte kostnader for å holde antibiotika på det svenske markedet og ikke verdibasert. De mente det er flere utfordringer med en verdibasert betaling. Hvis foretakets inntekt blir større om antibiotika inngår i den foreslåtte betalingsmodellen, kan dette påvirke det øvrige legemiddelmarkedet på en uforutsett måte. LIF's modell bygger i stor del på verdien av et nytt antibiotikum i løpet av ti år. Det er veldig vanskelig å vurdere denne verdien på en sikker måte så langt frem i tid. De mente også det var risiko for overforbruk hvis forskrivere og landsting møtte en svært lav stykkpris.

#### **4.5. Helseøkonomiskanalyse – erfaringer og dialog med norske leverandører**

Det ble innledet samtaler via LMI med leverandører for å diskutere muligheten for om de kunne sende inn en helseøkonomisk analyse for en eventuell metodevurdering av Zavicefta. Prosjektgruppen hadde mer konkret dialog med AstraZeneca, Pfizer og MSD om muligheter for en metodevurdering av en av deres nye antibiotika. Det var en viss interesse for forslaget, men leverandørene hadde også flere motforestillinger. De var usikre på utfallet av en metodevurdering sammenlignet med dagens situasjon hvor dette ikke er nødvendig. Kostnadene med å utarbeide dokumentasjonen var også en faktor. Det er fortsatt dialog med leverandørene, og de ønsker at HTA regelverket vil bli forsøkt tilpasset en vurdering av antibiotika

Det er stor interesse for utfordringene med økende antibiotikaresistens blant norske politikere. Høsten 2016 ble det fremmet et representant forslag fra Kjersti Toppe og Per Olaf Lundteigen med totalt 17 tiltak for å motarbeide utviklingen av resistente bakterier. I pkt. 3. foreslås bruk av nye økonomiske modeller som kan sikre innovasjon, ikke salg og bruk. I pkt. 5. foreslås det å sikre tilgang til særskilt viktige antibiotika ved økt beredskapslagring. Forslaget ble behandlet i Stortinget i februar og ble nedstemt. Dette kan tolkes som et signal om at norske myndigheter nå ikke ville betale ekstra for å sikre tilgang til særskilt viktige antibiotika, og at dette må finansieres over RHF-enes budsjetter.

## 5 Oppsummering av funn

Prosjektet har prioritert på å se på mulighetene til å utforme en modell som både sikrer riktig bruk og stabil tilgjengelighet av fremtidige særskilt viktige antibiotika, men også viktige eksisterende antibiotika. Prosjektet har tatt sikte på å vurdere muligheten for å utvikle og teste ut en potensiell pilot gjennom en nasjonal innkjøps-, finansierings- og distribusjonsmodell. Gjennom et slikt pilotprosjekt ville flere viktige elementer kunne vurderes:

1. Sikre riktig bruk og bevaring
2. Sikre stabil tilgjengelighet
3. Innovative løsninger - nye finansieringsordninger som å frikoble pris fra salgsvolum
4. Løsningen må kunne piloteres - kunne implementeres i fremtiden

Erfaringene fra dette prosjektet vil kunne være med og designe en operativ modell som sikrer forutsigbar og ansvarlig tilgang til et eller flere av de utvalgte antibiotika. Prosjektet viste seg å ha flere utfordringer på implementeringstiden.

Viktige forutsetninger som ble diskutert i prosjektgruppen:

- Antibiotika bør ha norsk markedsføringstillatelse. Salg av antibiotika uten markedsføringstillatelse i Norge bør unngås (gir ikke sikker forsyning)
- Eksisterende distribusjonskjeder og overvåkingmekanismer bør fortsatt kunne brukes
- Det var liten interesse i helsetjenesten på ytterligere rutiner
- De regionale helseforetakene må opprettholde styring og økonomisk ansvar
- Det var liten interesse å frikoble fortjeneste fra antall enheter da prissetting, logistikk og sikkerhetsovervåking er så tett knyttet til den enkelte pakning.

### 5.1. Oppsummeringer fra de ulike prosjektdelene

Kapittel 1 beskriver eksisterende virkemidler og systemer for å sikre riktig bruk og tilgjengelighet av antibiotika i Norge. I kapittel 2 beskrives en metode for å vurdere hvilke resistenstyper som er særskilt ressurskrevende og identifiserer særskilt viktige antibiotika for spesialisthelsetjenesten. I dette kapitlet konkluderte vi med at det er mange virkemidler som har til hensikt å sikre riktig bruk av antibiotika, men at vi ikke har gode nok systemer for å sikre tilgjengelighet og beredskap slik at mangelsituasjoner oppstår. Ved en mangelsituasjon er det effektive systemer på plass for å informere helsetjenesten og sikre tilgang på alternativer, så fremt det finnes.

Det eksisterer ikke gode nok data fra infeksjonsregister eller NPR til å benytte en så detaljert metode for å vurdere hvilke resistenstyper i Norge som krever ekstra ressurser i spesialisthelsetjenesten. Dermed kan vi heller ikke følge hvilke antibiotika som forskrives i de enkelte tilfellene med antibiotikaresistens. Konklusjonen fra referansegruppen var at den største utfordringen blant de resistente bakteriene er ESBL og ESBL-carba produserende enterobakterier. De viser en sterk økning i antall rapporterte infeksjoner. Det vil derfor være særskilt viktig å sikre tilgang til antibiotika som har god effekt mot disse.

Den modifiserte metoden til å score tilgjengelighet av de enkelte antibiotika fungerte og vil kunne være et egnet verktøy til å indikere hvilke antibiotika som LIS og nasjonalt senter for legemiddelmangel og legemiddelberedskap bør legge til grunn for sine anbudskonkurranser.

Kapittel 3 beskriver virkemidler for hvordan man kan sikre stabil tilgjengelighet. I dette kapitlet konkluderte vi med at LIS i dag ikke har særskilte kriterier som sikrer stabil tilgjengelighet eller beredskapslagre på antibiotika. Kartleggingen viste likevel at LIS har erfaring med denne type tenkning og har til hensikt å i utvikle egne anbudspakker for antibiotika.

Kapittel 4 beskriver muligheter for å utvikle nye økonomiske modeller som gir insentiv til riktig bruk og stabil tilgjengelighet. Vi ønsket også å identifisere begrensinger med dagens metodevurderingssystem og retningslinjer for helseøkonomiske analyser for å kunne oppnå dette. I dette kapitlet konkluderer vi med at det er lite erfaring med å vurdere antibiotika i disse systemene og dermed også utfordrende å se på tilleggskriterier for å estimere verdien av å ha ett nytt antibiotikum som et beredskapslegemiddel. Det ble identifisert flere elementer som kan være ønskelig å verdsette for å sikre tilgang til og forutsigbar leveranse av et særskilt viktig antibiotikum slik som:

- Verdien av å redusere og kontrollere AMR, relatert til den potensielle trusselen
- Verdien av stabil forsyning av det aktuelle antibiotikumet
- Verdien av sikker beredskap
- Verdien av bedre overvåking av antibiotika bruk på sykehusene

I prosjektbeskrivelsen ble det nevnt å kunne se på muligheter for å vurdere nye finansieringsordninger. Delinkage (1), som frikobling av fortjeneste fra salgsvolum, teste ut en nasjonal beredskaps/tilgjengelighetsmodell, forsikringsordning. I en modell som frikobler fortjeneste fra salgsvolum vil produsenten ikke motta inntekter fra enhetssalg, bare inntekter gjennom den årlige faste betalingen. Vi fastslo tidlig at implementering av en slik type modell i det nåværende systemet ikke var mulig å oppnå av følgende årsaker.

- En enhetspris tilnærmet lik null vil kunne gi et helt feil insentiv til å ta i bruk et nytt antibiotikum.
- Norske leger er påvirket av prisen på et antibiotikum, og dette ble bekreftet gjennom intervju med ledende norske smittevernleger. Det er en generell konsensus i helsetjenesten å alltid bruke den billigste tilgjengelige løsningen (generisk substitusjon). Gjennom mange år har helseforetakene jobbet med effektivisering og fokus på regnskapskontroll.

Norge benytter referansepriser for legemidler, og en pris på et nytt antibiotikum kan ikke fastsettes uten å se dette i sammenheng med eksisterende antibiotika. Enhetspriser er en integrert og viktig del av forsyningskjeden og refusjonsprosessene. Det ble diskutert om prisen til et legemiddel kan være høyere enn maksimalprisen. I en fullstendig frikoblet salgsmoell for et sjeldent brukt antibiotikum, vil total verdien per pakke kunne overstige maksimalprisen. Vi fikk tidlig tilbakemelding fra interessenter og fra Helsedepartementet at eventuelle piloter skal fungere innenfor eksisterende systemer og ikke kreve endringer i loven.

I prosjektet ble det diskutert at den enkleste løsningen for Norge er et system der leverandørene fortsetter å motta inntekter fra enhetssalg og eventuelt får en høyere avtalepris per varelinje enn uten ansvar for beredskap (delvis frikobling). En slik løsning

kan videreutvikles gjennom å utvikle systemer for mer innovative innkjøp av antibiotika hos LIS. Verdien av denne «tilleggsbetalingen» kan etableres for særskilt viktige nye antibiotika basert på en metodevurdering med tilleggskriterier. En slik modell vil kunne fungere i de eksisterende systemene, krever ingen lovendringer og vil samtidig oppnå målet om å sikre forutsigbar tilførsel av kritiske antibiotika. Det som kan være problematisk er i de tilfellene der avtalepris blir høyere en vedtatt maksimal AIP/AUP.

## 5.2. En norsk modell sett i lys av internasjonale tiltak på området

Det norske pilotprosjektet og funnene har vært diskutert med DRIVE-AB prosjektet. De vurderer den norske situasjonen med lav antibiotikaresistens og en sterk nasjonal betaler og innkjøper som unik og ikke overførbar til andre land med større problemer med antibiotikaresistens. Fullstendige frikobling av fortjeneste fra salgsvolum er internasjonalt diskutert for antibiotika som representerer store innovasjons- gjennombrudd, slik som helt nye klasser eller de som ikke viser kryssresistens mot eksisterende antibiotika (1,2).

I land med store utfordringer med antibiotikaresistens, kan nye antibiotika raskt bli førstelinje antibiotikabehandling. I en slik situasjon vil en fullstendig frikoblet modell trolig bli sett på som en prisdrivende modell, der leger vil bli insentivert til å bruke så mye som mulig av et nytt antibiotikum til en lav pris. Dette er nøyaktig motsatt effekt av det som er ønskelig, å bevare et nytt antibiotikum.

Vi konkluderte i vårt prosjekt at det vil være hensiktsmessig med en delvis frikoblet løsning for Norge, fordi det ville kunne fungere i de eksisterende systemene, krever ingen lovendringer, og vil samtidig oppnå målet om å sikre forutsigbart tilførsel av særskilt viktige antibiotika.

De fleste europeiske land som Norge sammenligner seg med bruker metodevurdering/HTA for å bestemme verdien av en ny medisin. HTA kan brukes som et verktøy for å bestemme den enkelte verdien for et land og måle hvilke av faktorene som er viktigst basert på deres spesifikke situasjon med antibiotikaresistens. Det kan være at land i Sør-Europa vil verdsette ulikt muligheten til å redusere og kontrollere AMR knyttet til en potensiell trussel, verdien av stabil forsyning, beredskap eller bedre overvåking av antibiotika på sykehusene, avhengig av deres situasjon og utfordringer.

Ideelt sett bør insentiver for å bekjempe antibiotikaresistens og fremme innovasjon ses i en større sammenheng. Regjeringen forventes å fullføre og gjennomføre sin nasjonale handlingsplan mot antibiotikaresistens, det samme vil skje i mange andre land. Disse planene vil inkludere vurderinger av å redusere bruk av antibiotika i en lokal kontekst. Insentiver for å fremme innovasjon bør knyttes til bærekraftig bruk og forpliktelser for legemiddelleverandørene.

## Referanser

1. C Clift, U Gopinathan, C Morel, K Outtersen, J-A Røttingen, A So. Chatham House Report from the Chatham House Working Group on New Antibiotic Business Models: Towards a New Global Business Model for Antibiotics. October 2015
2. J O'Neill. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendation. The review on Antimicrobial Resistance. May 2016
3. Boston Consulting Group Report, Februaru 2017. Breaking through the wall. A call for concerted action on Antibiotics research and development
4. Pulcini C, Bush K, William AC, Fridmodt-Møller N, Lindsay Grayson M, Mouton JW, Turnidge J, Harbarth S, Gyssens IC, and the ESCMID Study Group for Antibiotic Policies. Forgotten Antibiotics: An Inventory in Europe, the United States, Canada and Australia. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(2):268-74
5. NORM/NORM-VET. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø, Oslo, 2015
6. Smittevernveileren 2016, FHI,
7. FHI: Rapport fra tverrsektoriell ekspertgruppe. Antibiotikaresistens – kunnskapshull, utfordringer og aktuelle tiltak, 2014,
8. Helse- og omsorgsdepartementet: Handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten
9. B Albiger et al. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 2015;20(45):pii=30062)
10. Morrill HJ, Pogue JM, Kaye KS, LaPlante KL. Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Open Forum Infectious Diseases* 2015: 1-13, DOI: 10.1093/ofid/ofv050
11. Quale J, Spelman D. Overview of carbapenemase-producing gram negative bacilli. UpToDate, Wolters Kluwer, 2016, Aug 12
12. Osei Sekyere J, Govinden U, Bester LA, Essack SY. Colistin and tigecyclin resistance in carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: emerging resistance mechanism and detection methods. *J Appl Microbiol* 121, 601-617, 2016
13. Van Duin D, Doi Y. Outbreak of Colistin-Resistant, Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*: Are we at the end of the road? *J Clin Microbiol* 53:3116-3117, 2015
14. Kanafani Z A, Kanj S S. Acetobacter infection: Treatment and prevention. UpToDate 2016, Nov 21
15. Årdal C, Salvesen Blix H, Plathe J, Røttingen J-A. An antibiotic's journey from marketing authorization to use: A Norwegian example. *Bulletin of the World Health Organization – Policy & Practice*; Online 19 January 2017.
16. Vester M et al. Helse Sør-Øst; Rapport: Nasjonal legemiddelberedskap for spesialisthelsetjenesten. 2015; 29. juni
17. Holen Ø, Alberg T, Salvesen Blix H, Smith I, Neteland MI, Eriksen HM. Bredspektrede antibiotika i norske sykehus. *Tidsskr Nor Legeforen* 2017; 362-6
18. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus>
19. <https://helsedirektoratet.no/Documents/Publikasjonsvedlegg/Kortversjon-Antibiotikabruk-i-sykehus-IS-2151.pdf>
20. <https://nyemetoder.no/>
21. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>

22. <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/nasjonal-strategi-mot-antibiotikaresistens-2015-2020/id2424598/>
23. <https://unn.no/fag-og-forskning/norm-norsk-overvakingssystem-for-antibiotikaresistens-hos-mikrober#rapporter>
24. <https://www.fhi.no/hn/helseregistre-og-registre/nois/>
25. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/s/swedres-svarm-2016/>
26. [www.eahp.eu/sites/default/files/shortages\\_report05online.pdf](http://www.eahp.eu/sites/default/files/shortages_report05online.pdf)



## Definisjoner

Antibiotikaøkologi	All antibiotikabruk fører til økt seleksjon og fremvekst av resistente mikrober. Bredspektrede antibiotika fører til mer resistens enn smalspektrede. Bruk smalspektrede midle når det er mulig.
Bevaring	Sikre bærekraftig bruk av antibiotika for å unngå resistensutvikling
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
Delinkage	Bryte forbindelsen mellom økt pakningssalg av legemidler og fortjeneste for leverandør (1)
Drive – AB	Driving reinvestment in research and development for antibiotics and advocating their responsible use, <a href="http://www.drive-ab.eu">www.drive-ab.eu</a>
ECDC	European Centre Disease Prevention and Control
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associates
EMA	European Medicines Agency
IMI	Innovative Medicines Initiative (IMI) Joint Undertaking ( <a href="http://www.imi.europa.eu">www.imi.europa.eu</a> )
MSIS	Meldingssystem for smittsomme sykdommer
NOIS	= Norsk overvåkingssystem for antibiotikabruk og helsetjenesteassosierte infeksjoner
NORM	Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober
NPR	Norsk pasientregister

## Vedlegg 1 Søknad til nye metoder

Ceftazidime-avibactam (Zavicefta) søknad til Nye metoder. Pilot for å sikre stabil tilgjengelighet og riktig bruk av antibiotika - Status: Behandlet på Bestillerforum RHF  
<https://nyemetoder.no/metoder/ceftazidime-avibactam-zavicefta>

## Vedlegg 2 Kriterier for vurdering av aktuelle resistenstyper

Poengscore/ Kriterier	1	2	3	Kilder
<b>Forekomst (både infeksjoner og bærerskap)</b>	Prevalens/Insidens < 10/100 000	Prevalens/Insidens 10-100/100 000	Prevalens/Insidens >100/100 000	Norm. Ekspertgruppe. Ønskelig med infeksjonsregisterdata
<b>Infeksjonstrend</b>	Avtakende	Stabil	Økende	Kurver og normrapporten, validert av ekspertgruppe
<b>Risiko for smittespredning</b>	Lav	Risiko for spredning via mat, vann og direktekontakt som øker bærerskap	Risiko for direkte smittespredning av infeksjon	Ekspertgruppen, klinisk praksis, (litteratur?)
<b>Behandlingsmuligheter og behov (inkludert AMR)</b>	Medisinsk behandling med akseptabel sikkerhets- og økologisk profil er tilgjengelig	Etablert medisinsk behandling finnes men det foreligger behov for mer effektiv eller sikrere behandling ellers spesifikk formulering	Effektiv medisinsk behandling mangler eller er sterkt begrenset grunnet antibiotika resistens	Ekspertgruppe, retningslinjer,
<b>Behov for ressurser i helsetjenesten, primærbehandling og sykehusbehandling per pasient med aktuell infeksjon</b>	Patogen/resistenstype forårsaker infeksjoner som har svært lavt behov for sykehusbehandling	Patogen/resistenstype forårsaker infeksjoner som gir lave til middels behov for sykehusbehandling	Patogen/resistenstype forårsaker infeksjoner som har betydelige behov for sykehusbehandling	Ekspertgruppen
<b>Mortalitet</b>	<0.01 %	0.01-1%	> 1 %	Ekspertgruppen

## Vedlegg 3 Prinsipper for LIF's modell og vurderinger fra Fokhelsomyndigheten

### LIF's Modell – en kort beskrivelse

LIF:s forslag til betalingsmodell for nye særskilt viktige antibiotika (antibiotika av særskilt medisinsk verdi) ligner på hvordan man håndterer pandemivaksinen i Sverige, med den forskjell at betalingen er verdibasert. Forslaget består av fire deler:

#### 1. Prinsipper for betalingsmodellen.

- Foretaket får den absolutt største delen av sin inntekt i form av en fast årlig betaling uavhengig av salgsvolum.
- Størrelsen på den faste årlige betalingen skal tilsvare verdien av den nye særskilt viktige antibiotikaen.
- Den variable inntekten, det vill si inntekten per solgte pakke, skal være veldig lav.

#### 2. En spesifikk kostnadsnyttmodell for å fastsette verdien.

LIF har tatt fram en kostnadsnyttmodell som underlag for å beregne verdien for samfunnet av å ha ett nytt særskilt viktig antibiotika tilgjengelig på markedet.

#### 3. Ansvarsfordelingen

Staten betaler den faste årlige betalingen og landstingene betaler en lav stykkpris per pakke. Staten og landstingene tegner et felles avtale med foretakene.

#### 4. "Antibiotikapenger"

Det legges en såkalt "antibiotikapeng" / "Antibiotikaavgift" på eldre generiske antibiotika, som har til hensikt å finansiere den faste årlige betalingen for et nytt antibiotika til foretaket-

### **Videre beskrivelser (på svensk)**

Under de tio første åren efter att en ny essentiell antibiotika satts på marknaden föreslår LIF att staten ska betala en lika stor fast ersättning oavsett försäljningsvolymen. LIF nämner beloppet 40 miljoner kronor per år för ett antibiotikaläkemedel inom ett allvarligt resistensområde (ESBL) med risk för hög smittspridning. Landstingen betalar ett lågt pris för varje förpackning som används (se schematisk bild av principen i figur 1).

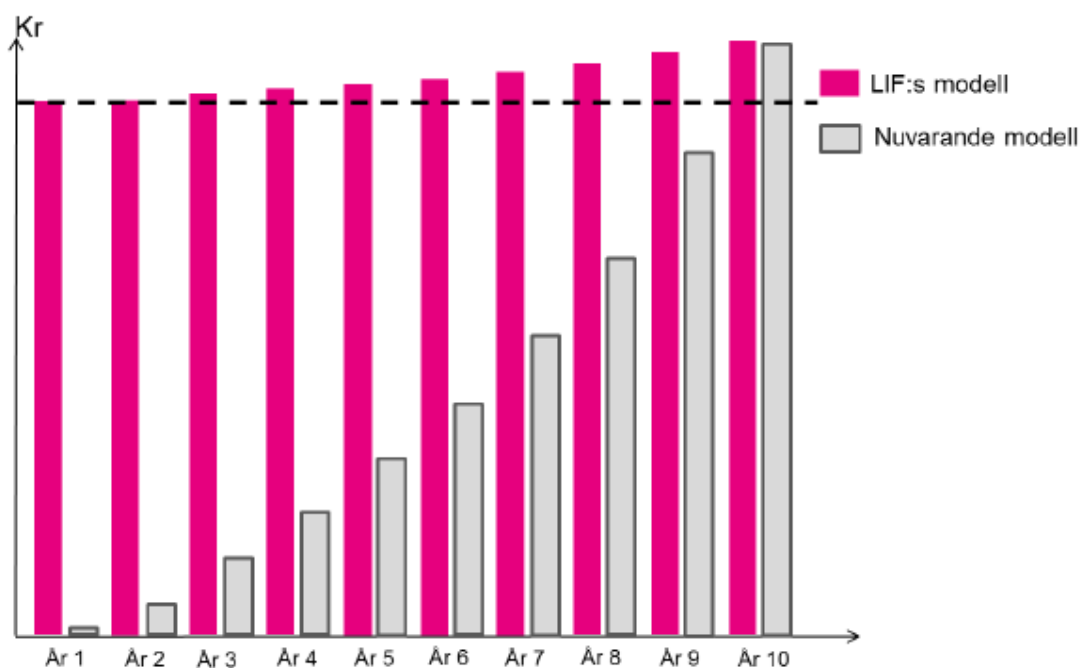
Storleken på den fasta ersättningen ska motsvara värdet av den hälsovinst som uppnås om alla patienter, för vilka ingen annan antibiotika fungerar, blir behandlade med den nya antibiotikan. Hälsovinsten beräknas som antalet vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALY). Värdet får man sedan fram genom att multiplicera antalet vunna QALY med samhällets förmodade betalningsvilja för en QALY. I nästa avsnitt Kostnadsnyttmodellen, beskrivs beräkningen mer i detalj.

LIF menar att den fasta ersättningen inte nödvändigtvis måste motsvara hela det beräknade värdet, utan nämner att 10–40 procent kan vara rimligt.

Företagets intäktsflöde förändras på tre sätt om LIF:s föreslagna ersättningsmodell införs:

- Den totala intäkten över tio år blir betydligt högre än med nuvarande modell om försäljningen blir som förväntad. Orsaken är att det värde LIF beräknar att behandlingen skapar för den genomsnittliga patienten, är betydligt högre än vad behandlingskostnaden skulle bli med en styckebetaling för läkemedlet (givet det pris per förpackning som kan förväntas om man jämför med andra europeiska länder).
- Intäkterna kommer tidigare. Användningen av en ny essentiell antibiotika förväntas öka i takt med att resistensen mot andra antibiotika ökar. Om företaget ersätts på det vanliga sättet, med betalning per såld förpackning, ökar också intäkterna med tiden. Den fasta årliga ersättningen i LIF:s modell är däremot tänkt att vara konstant över de tio åren.
- Intäkterna blir mindre osäkra eftersom de inte påverkas av hur stor den faktiska försäljningen är, utan de bestäms av hur många patienter man vid tidpunkten för lansering tror kommer att behandlas.

Figur 1. Schematisk bild över företagets intäkter med LIF:s och nuvarande ersättningsmodell.



Med dessa principer menar LIF att flera målsättningar kan uppnås. Detta är samhällets fördelar:

- Tillgång till antibiotika av särskilt medicinskt värde garanteras

Risken för överanvändning minskar eftersom priset per förpackning är mycket lågt, och då har företaget inga incitament att via marknadsföring försöka öka försäljningen.

- Det offentliga får en försäkring mot mycket höga kostnader för antibiotikan, något som annars skulle kunna uppstå om resistensläget skulle komma att försämrats kraftigt.

LIF menar att företagen får följande fördelar:

- Företaget får en garanterad intäkt och vet därmed att de uppnår lönsamhet på den svenska marknaden. Med lönsamhet menas här att intäkterna överstiger kostnaderna för att tillhandahålla antibiotikan på den svenska marknaden.
- Företaget får betalt för sina globala utvecklingskostnader. Eftersom företagets intäkt blir större skapas ett överskott som ger ett bidrag även till att täcka företagets FoU-kostnader.

Att företagen får betalt för sina globala utvecklingskostnader visar i sin tur andra forskande läkemedelsföretag att det är lönsamt att forska fram nya antibiotika. Om andra länder följer Sveriges exempel och inför en liknande ersättningsmodell bedömer LIF att företagets investeringar i antibiotikautveckling kommer att öka till nytta för hela världen.

Som underlag till ersättningsmodellen har LIF tagit fram en kostnadsnyttoanalys för att beräkna värdet av att ha en ny antibiotika av särskilt medicinskt värde tillgänglig på marknaden. I analysen har man använt en så kallad beslutträdsmodell och utifrån denna beräknar LIF värdet genom att multiplicera antalet vunna QALY med en fördefinierad betalningsvilja. Modellen är tänkt att vara generisk och kunna användas oberoende av resistenstyp.

For nærmere beskrivelse av den svenske analysen se (ref)

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/a/analys-av-forutsattningar-for-att-testa-en-ny-ersattningsmodell-for-antibiotika/>

Utgitt av Folkehelseinstituttet  
Juli 2017  
Postboks 4404 Nydalen  
NO-0403 Oslo  
Telefon: 21 07 70 00  
Rapporten kan lastes ned gratis fra  
Folkehelseinstituttets nettsider [www.fhi.no](http://www.fhi.no)