

Mulighetsstudie for antibiotikaproduksjon

30. mars 2022



Innhold

Forord	4
Sammendrag	5
1. Innledning	10
1.1 Bakgrunn	11
1.2 Mandatet	14
1.3 Organisering av arbeidet	15
2. Antibiotikamarkedet og forsyningskjeden	16
2.1 Antibiotikamarkedet i Norge og Norden	17
2.2 Inndeling av antibiotika	20
2.3 Utvalg av antibiotika til mulighetsstudien	21
2.4 Økende antall brudd i forsyningen	22
2.5 Antall virkestoffprodusenter for utvalgte antibiotika	24
2.6 Formuleringer til barn og andre sårbare pasientgrupper	28
3. Muligheter for etablering av norsk antibiotikaproduksjon	29
3.1 Kort om produksjon og dokumentasjon av legemidler	30
3.2 En trinnvis modell	34
3.3 Kostnadsestimater	39
3.4 Mulig omsetning av legemidlene som produseres i anlegget	46
3.5 Ny regulatorisk kategori for å tilrettelegge for beredskapsproduksjon	53
3.6 Juridiske rammebetingelser	54
3.7 Positive og negative økonomiske virkninger	57
4. Eierskapsmodeller	62
4.1 Statlig eierskap	63
4.2 Privat eierskap	67
4.3 Privat/offentlig eierskap	67
4.4 Anbefalt eierskapsmodell	68
5. Mulige markedsstimulerende tiltak som kan bidra til forsyningssikkerhet	70
5.1 Økt betalingsvillighet for sårbare antibiotika i sykehus i Norge og Norden	71
5.2 Inntektsgaranti	74

5.3 Harmonisering av regelverk i Norden	79
5.4 Økt etterspørsel av smalspektrede antibiotika	80
6. Internasjonale prosesser og Initiativer	83
6.1 Europa	84
6.2 Norden	88
6.3 Globale prosesser og initiativ	89
7. Anbefalinger	93
7.1 Styring og koordinering av legemiddelberedskapen	94
7.2 Markedsstimulerende tiltak for utvalgte viktige antibiotika iverksettes	95
7.3 Internasjonalt samarbeid bør konkretiseres og videreføres	97
7.4 En plan for et fleksibelt produksjonsanlegg utarbeides	98
7.5 Bidra til å øke transparens i markedet og forsyningskjeden	101
Vedlegg A – Begrepsavklaringer	
Vedlegg B – Organisering av arbeidet	
Vedlegg C – Juridiske Vurderinger	
Vedlegg D – Næringspolitiske virkemidler	
Vedlegg F - Miljøkonsekvenser	
Vedlegg G – Antibiotikaresistens	
Vedlegg H – Legemiddelmangler	
Vedlegg I – WGEMA-rapport	
Vedlegg J – Kostnadsestimer for en trinnvis modell	
Vedlegg K – Menon markedsanalyse	
Vedlegg L – Menon kostnadsanalyse	

Forord

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

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

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

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

30.mars 2022

Bjørn Guldvog

helsedirektør

Sammendrag

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

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

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

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

Forsyningskjeden for legemidler er preget av mangel på transparens, både når det gjelder priser og hvor råvarer og virkestoffer faktisk produseres. I de senere årene har Norge og Europa opplevd økende antall brudd i legemiddelforsyningen med mangler på legemidler, som konsekvens. Oftest

er alternative legemidler tilgjengelige i markedet, enten i form av tilsvarende produkter godkjent i Norge eller ved import av utenlandske pakninger. Økende antall legemiddelmangler skaper likevel merarbeid i apotek og ellers i helsetjenesten og helseforvaltningen noe som kan lede til usikkerhet hos pasienter som bruker legemidler det virker å være vanskelig å skaffe. Mangler på antibiotika utgjør rundt 6 % av legemiddelmangler i Norge. Økende antall legemiddelmangler må ses i sammenheng med forhold i markedet og forsyningskjeden.

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

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

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

Før produksjon kan etableres, er det behov for prosess- og produktutvikling for utvalgte antibiotika. Det foreslås å etablere et eget arbeid som sikrer langsiktig utvikling og eventuelt forskning knyttet til oppbygging av nasjonal generisk legemiddelproduksjon med fokus på antibiotikaproduksjon. Denne aktiviteten vil være en forutsetning for å kunne realisere de ulike trinnene i utviklingen av norsk antibiotikaproduksjon.

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

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

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

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

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

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

Anbefalte tiltak - prioritert

1. Styling og koordinering av legemiddel-beredskapen



Et nasjonalt organ med ansvar for:

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

2. Markedsstimulerende tiltak for utvalgte antibiotika



Økt betalingsvillighet for sårbare antibiotika i sykehus i Norge og Norden



Inntektsgaranti for utvalgte antibiotika, inklusiv barneformuleringer



Nordisk harmonisering av styrker, pakningsstørrelse og merking



Systematisk oversikt over kunnskapshullene rundt å ta i bruk smalspektrede penicilliner



3. Internasjonalt samarbeid bør konkretiseres og videreføres



Dialog med EU-kommisjonen om legemiddelberedskap

Følge og bidra i utviklingen av SECURE*

Videreføre dialogen etablert med Civica RX**

Dialog med Nordisk Ministerråd

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

Vurdere møte med antibiotika-produsenter i Europa

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

4. En plan for et fleksibelt produksjonsanlegg



Viktige vurderinger:

Fleksibelt anlegg egnet for kontinuerlig produksjon og beredskap



En trinnvis tilnærming



Muligheter for statsstøtte (ESA)



Prosess- og produktutvikling

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

Detaljert plan for et fleksibelt produksjonsanlegg bør inneholde:

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

5. Bidra til å øke transparens i markedet og forsyningskjeden



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

1. Innledning

1.1 Bakgrunn

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

Norsk legemiddelberedskap er beskrevet i rapporten *Nasjonal legemiddelberedskap – vurderinger og anbefalinger*², som kom i 2019. Den nasjonale legemiddelberedskapen skal sikre tilgang på kritiske legemidler ved akutte hendelser og forsyningssvikt. Beredskapssikring av legemidler til primærhelsetjenesten er gjennomført via beredskapslager hos legemiddelgrossister nedfelt i grossistforskriftens § 5³. De regionale helseforetakene har ansvar for beredskapssikring av legemidler til spesialisthelsetjenesten. Beredskapslagring er tatt inn i anbudsutlyst avtale om legemiddelforsyning og grossisttjenester, nåværende avtale er gjeldende fra februar 2021 (G2021)⁴. Det er gjort egne avtaler med legemiddelgrossister om beredskapslagring av legemidler som er finansiert av spesialisthelsetjenesten, men som utleveres i apotek via H-resept⁵.

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

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

Norge som et lite marked, er avhengig av verdensmarkedet for legemidler. Norsk helsetjeneste og norske pasienter trenger tilgang på tusenvis av legemiddelformuleringer basert på om lag 1600 virkestoffer⁶. Legemiddelforsyningen i Norge har de siste syv årene vært preget av økende antall brudd i forsyningen. Mangler har ulik varighet og alvorlighetsgrad. De fleste mangler har liten eller ingen påvirkning på pasienter fordi likeverdige alternativer er tilgjengelige. For eksempel i 2021

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

² Nasjonal legemiddelberedskap – Helsedirektoratet (2019)

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

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

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

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

var det 123 legemidler (eller 11% av de registrerte manglene) hvor annen behandling var nødvendig, eller legemiddelet var midlertidig utgått/avregistrert⁷.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

kartlegging av norsk kompetanse og kapasitet innen legemiddelproduksjon. Kartleggingen finnes i Vedlegg E til denne rapporten.

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

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

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

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

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

1.2 Mandatet

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

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

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

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

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

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

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

1.3 Organisering av arbeidet

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

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

Prosjektets sluttrapport er behandlet av Helsedirektoratets ledelse.

1.3.1 Styringsgruppen

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

1.3.2 Prosjektgruppen

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

1.3.3 Referansegruppen

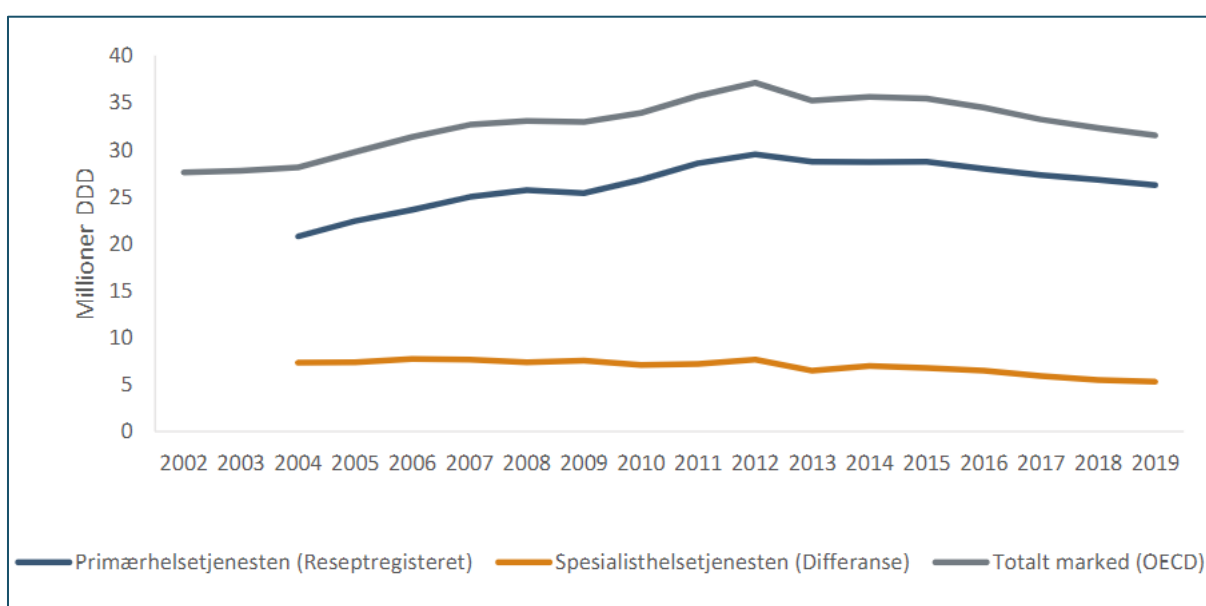
Referansegruppen har bestått av ressurspersoner fra forvaltningen, primær- og spesialisthelsetjenesten, Forsvaret, fra bransje/profesjonsforeninger, fra industrien og fra akademien. Ressurspersonene i referansegruppen har blitt intervjuet, konsultert ved behov og gitt innspill til deler av mulighetsstudien.

2. Antibiotikamarkedet og forsyningskjeden

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

2.1 Antibiotikamarkedet i Norge og Norden

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



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

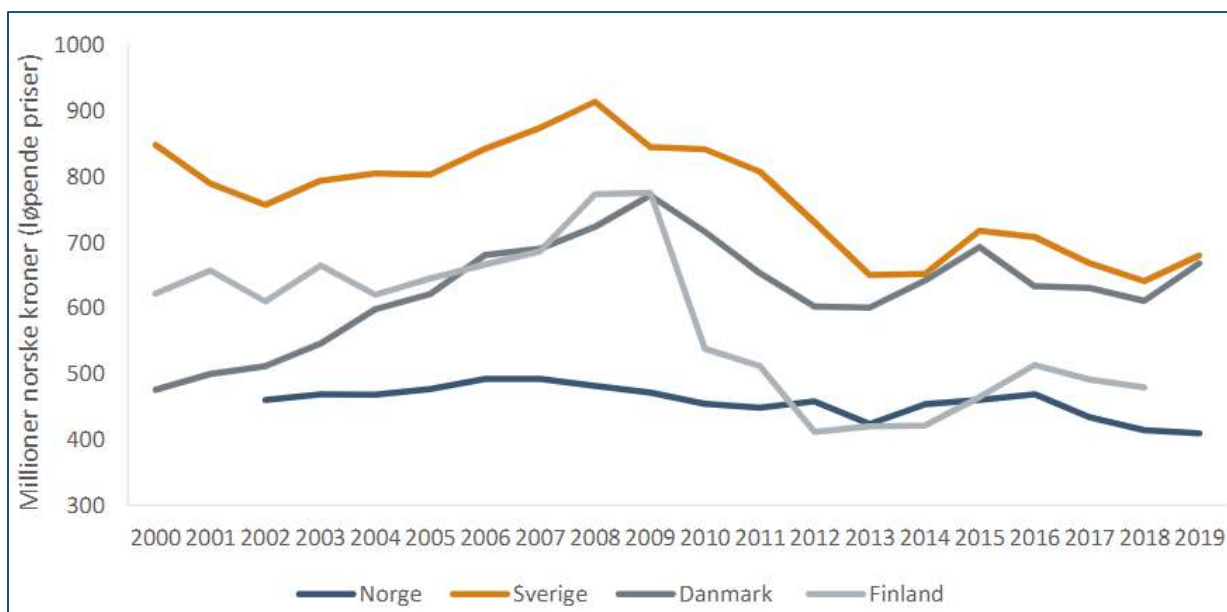
Forbruket av antibiotika har vært fallende de siste 10 årene i begge sektorer av helsetjenesten. Dette er en ønsket utvikling og kommer som et resultat av systematisk arbeid. Nasjonal strategi mot antibiotikaresistens ble lansert av Regjeringen i 2015 og fulgt opp av en nasjonal handlingsplan mot antibiotikaresistens i helsetjenesten i januar 2016¹⁶. Målet for den nasjonale handlingsplanen var å redusere bruk av antibiotika med 30 prosent innen 2020, sammenlignet med 2012. Det norske antibiotikaforbruket er blitt redusert med 32 prosent fra 2012 til 2020¹⁷. En relativt stor andel av reduksjonen skjedde i 2020, den samme trenden ble sett også i 2021. Noe av utviklingen skyldes covid-19 pandemien, som har ført til nedgang i infeksjoner og

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

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

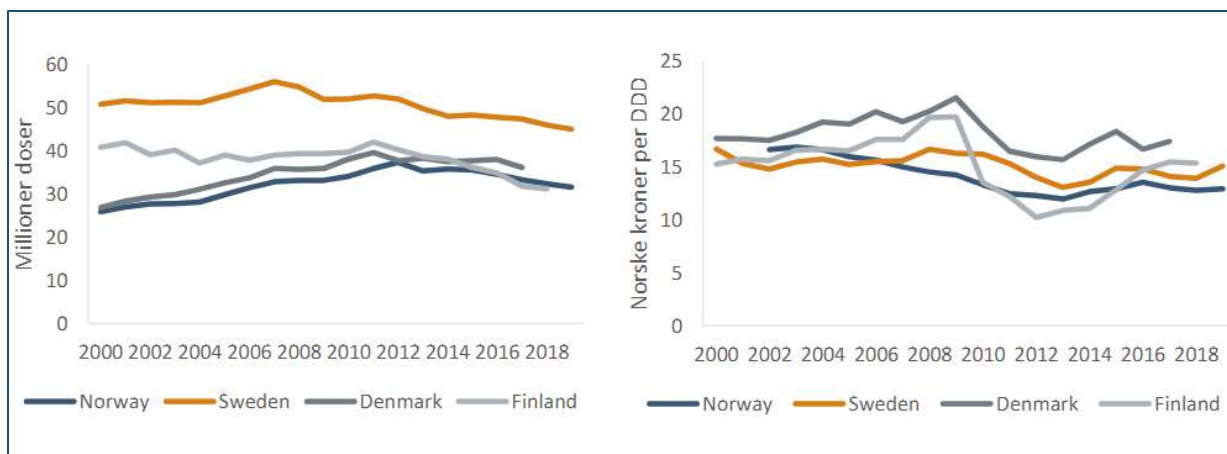
antibiotikaforbruk både i spesialist- og primærhelsetjenesten. 85 % av antibiotikaforbruket i Norge skjer i primærhelsetjenesten.

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



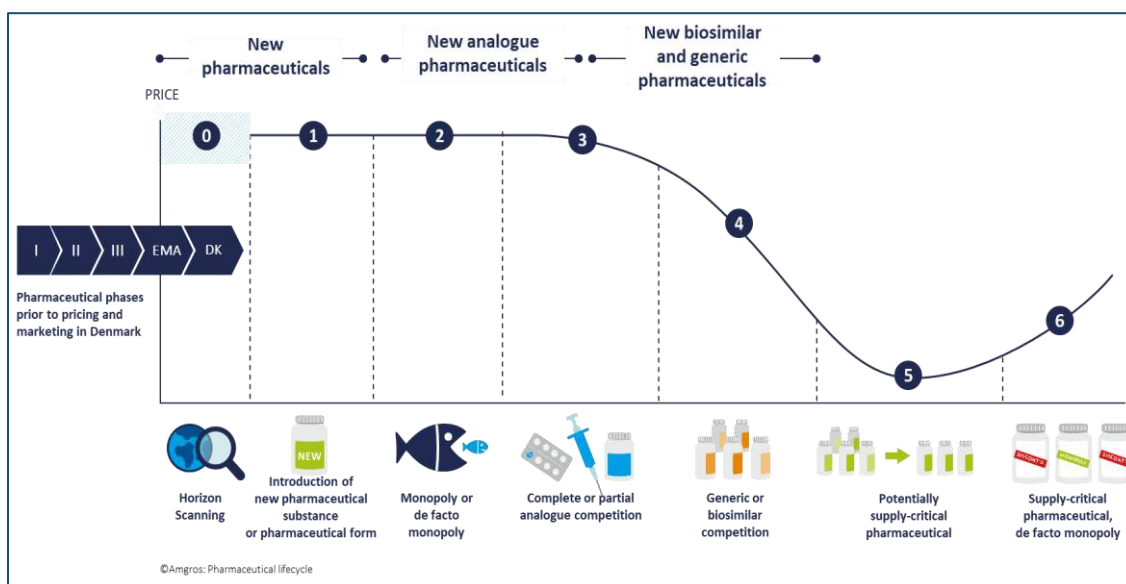
Figur 2.2: Totalmarkedet for antibiotika i de nordiske landene år 2000-2019, basert på apotekets utsalgspris (AUP)
Kilde: Menon Economics/OECD

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



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

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



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

¹⁸ Lægemidlets livscyklus | Amgros

2.2 Inndeling av antibiotika

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

2.2.1 Bred- og smalspektrede antibiotika

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

2.2.2 Mer og mindre resistensdrivende antibiotika

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

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

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

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

2.3 Utvalg av antibiotika til mulighetsstudien

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

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

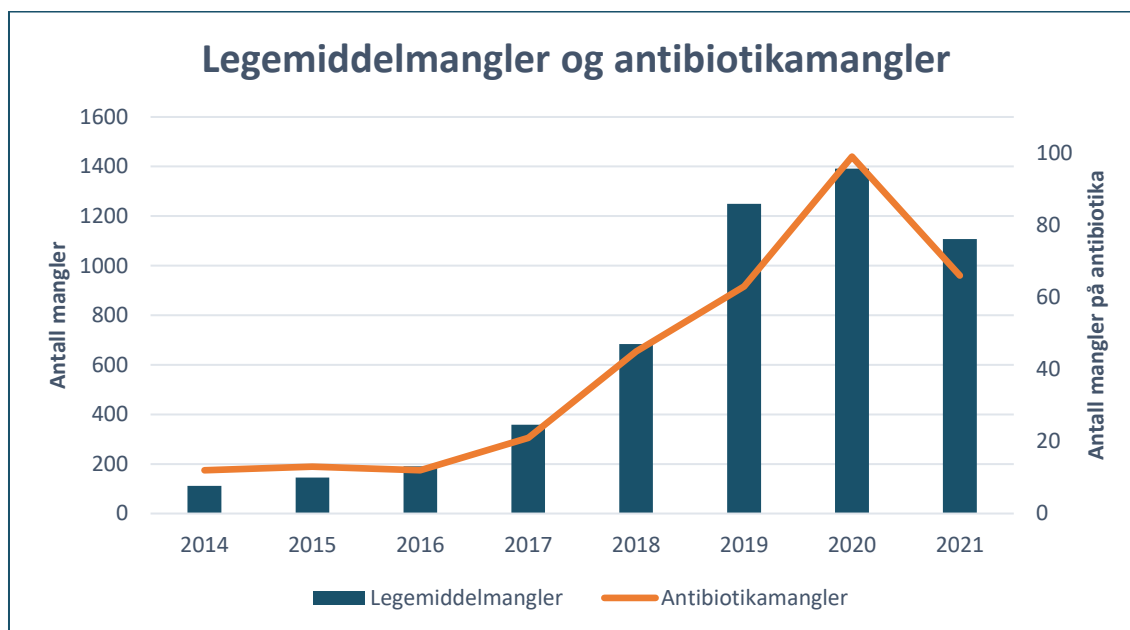
Antibiotikagruppe	Virkestoff	Bruk og forsyning				Spekter
		DDD/1000 innbyggere/dag	Andel bruk i primærhelsetjenesten	Mangler 2018-2020	Virkestoffprodusenter i Europa	
Penicillin	Pivmecillinam	1,62	85 %	5	1	Smalt spekter
	Benzylpenicillin	0,43	2 %	3	1	
	Fenoksymetylpenicillin	3,37	91 %	18	2	
	Dikloksacillin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

¹⁹ Antibiotika | Helsedirektoratet

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

2.4 Økende antall brudd i forsyningen

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



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

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

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

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

²¹ Statens legemiddelverk - Legemiddelmangel

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



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

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

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

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

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

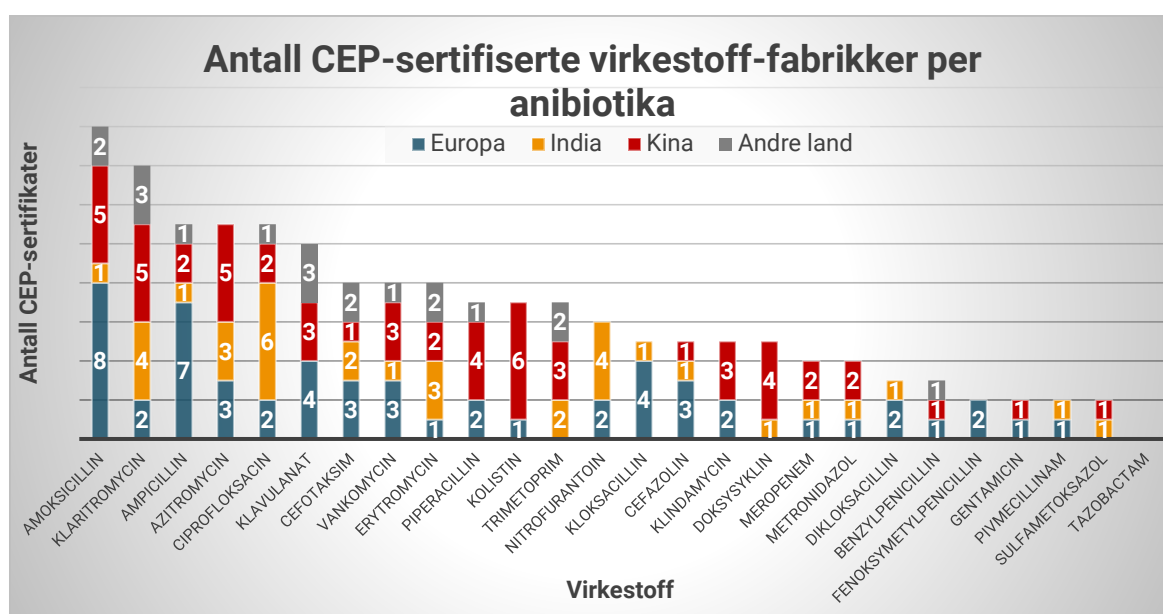
Identifying a global solution with regional focus to the prevailing antimicrobial supply issues will contribute to global antimicrobial security and support more equitable access to antimicrobial therapies for populations in different countries

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

²³ Hentet fra Statens Legemiddelverk sin database 31.01.2022

2.5 Antall virkestoffprodusenter for utvalgte antibiotika

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



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

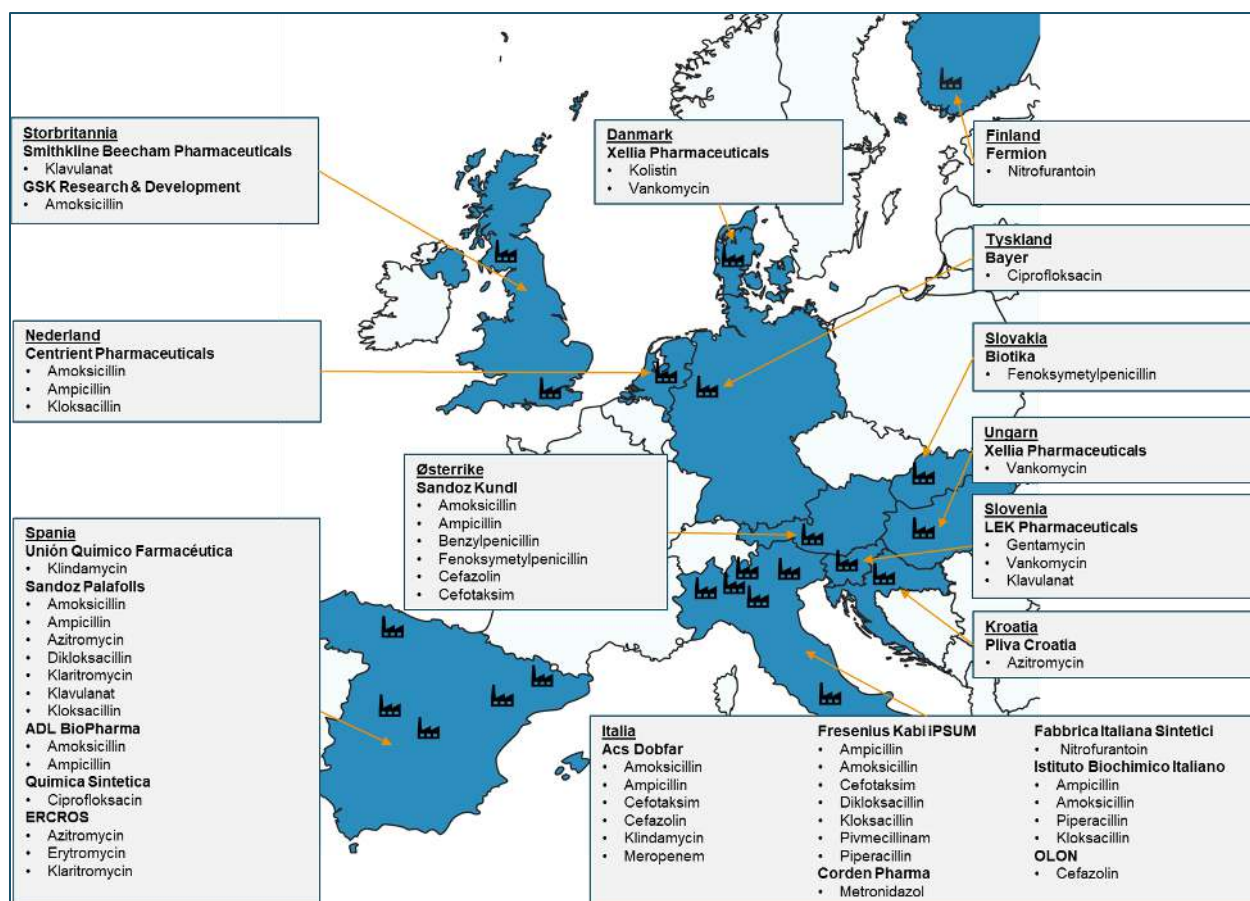
De blå delene av stolpene i figur 2.7 viser antall europeiske produsenter av virkestoff, basert på CEP-sertifikater. De tre hyppigst forskrevne antibiotika i Norge i 2020 var fenoksymetylpenicillin, pivmecillinam og doksosyklin. Basert på informasjon fra EDQM-databasen²⁶, var det ingen produsenter med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

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

²⁴ [What information is included in a CEP? | ECA Academy](#)

²⁵ [FAQs Certification of substances for pharmaceutical use | EDQM](#)

²⁶ [Certification Database Online | EDQM \(01.01.2022\)](#)

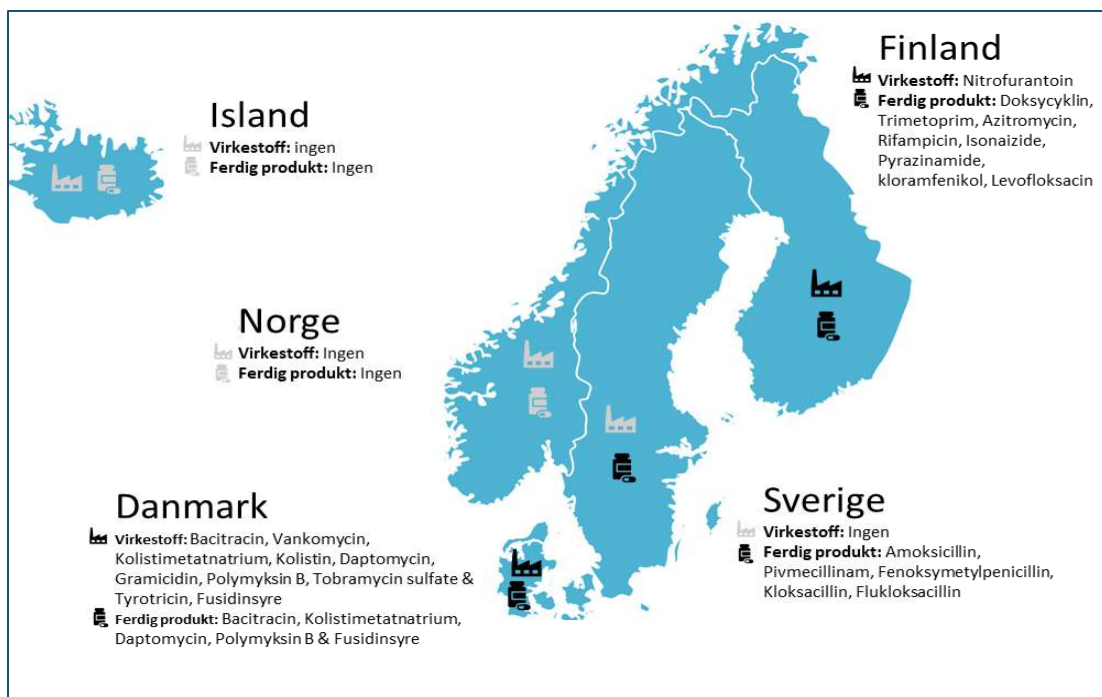


Figur 2.8: Kart over CEP sertifiserte virkestoffprodusenter for utvalgte antibiotika.

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dr Haileyesus Getahun

Director, Global Coordination and Partnership on Antimicrobial Resistance, WHO

2.6 Formuleringer til barn og andre sårbare pasientgrupper

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

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

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

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

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

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

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

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

3. Muligheter for etablering av norsk antibiotikaproduksjon

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

3.1 Kort om produksjon og dokumentasjon av legemidler

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

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

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

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

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

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

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

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

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

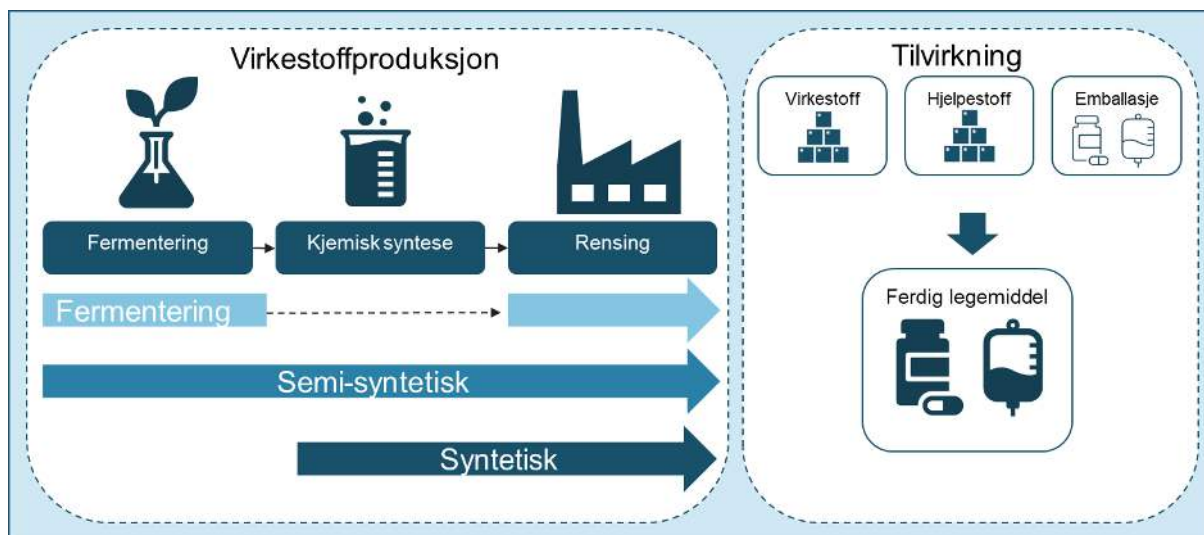
Det er ingen produksjon av antibiotika i Norge i dag, men det finnes noe kapasitet på generisk legemiddelproduksjon, også med norsk eierskap. Vistin Pharma utenfor Kragerø produserer metformin virkestoff og granulat, Curida på Elverum produserer flytende legemidler, herunder sterile væsker og Kragerø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

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

3.1.1 Antibiotikaproduksjon

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

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



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

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

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

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

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

3.1.2 Penicillinproduksjon

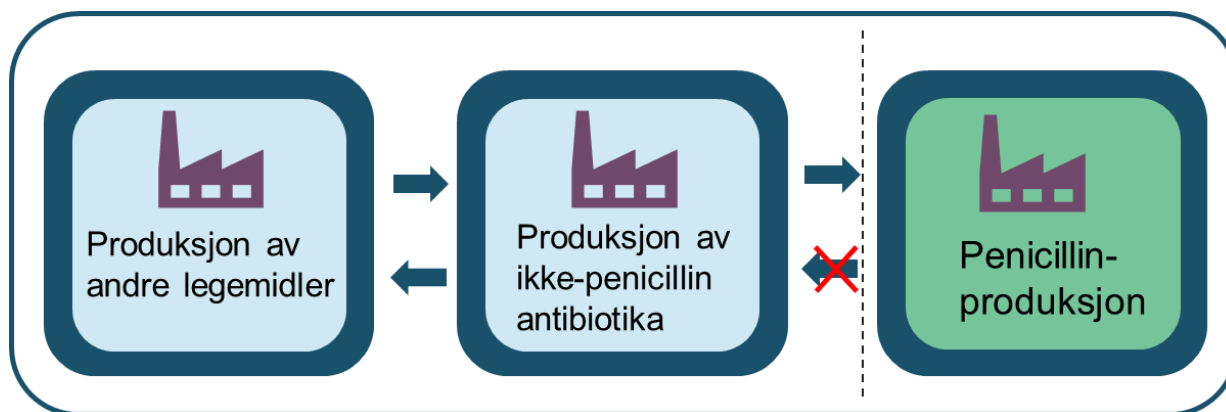
Hva som kan produseres av antibiotika kan deles grovt inn i penicilliner og ikke-penicilliner. Grunnet faren for krysskontaminasjon fra penicillin kan ikke andre legemidler produseres i et anlegg der det produseres eller har vært produsert penicillin. Dette er strengt regulert fordi enkelte kan få alvorlige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

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

³¹ Makrolider er en gruppe bredspektrede antibiotika som produseres gjennom fermentering

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

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



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

3.1.3 Beredskapsproduksjon

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

Beredskapsproduksjon forutsetter bl.a.:

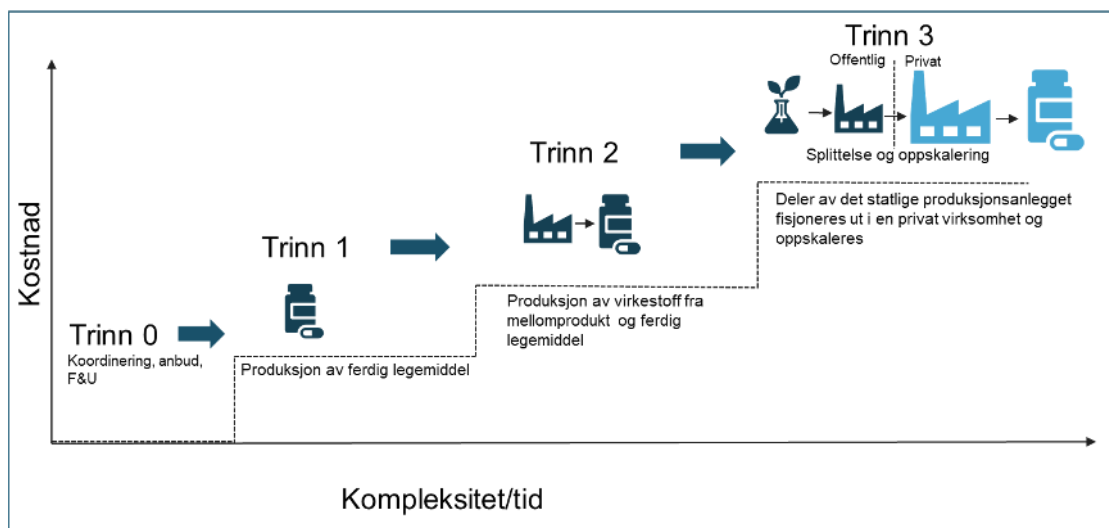
1. **God forståelse for mulige mangler** og svært god kjennskap til legemiddel-markedet, slik at man kan handle tidlig for å sikre tilgangen på relevante legemiddelsubstanser³².
2. **Et «varmt» anlegg med egnet produksjonsutstyr og ansatte** som har relevant erfaring og kompetanse. Dette krever at personalet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

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

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

3.2 En trinnvis modell

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

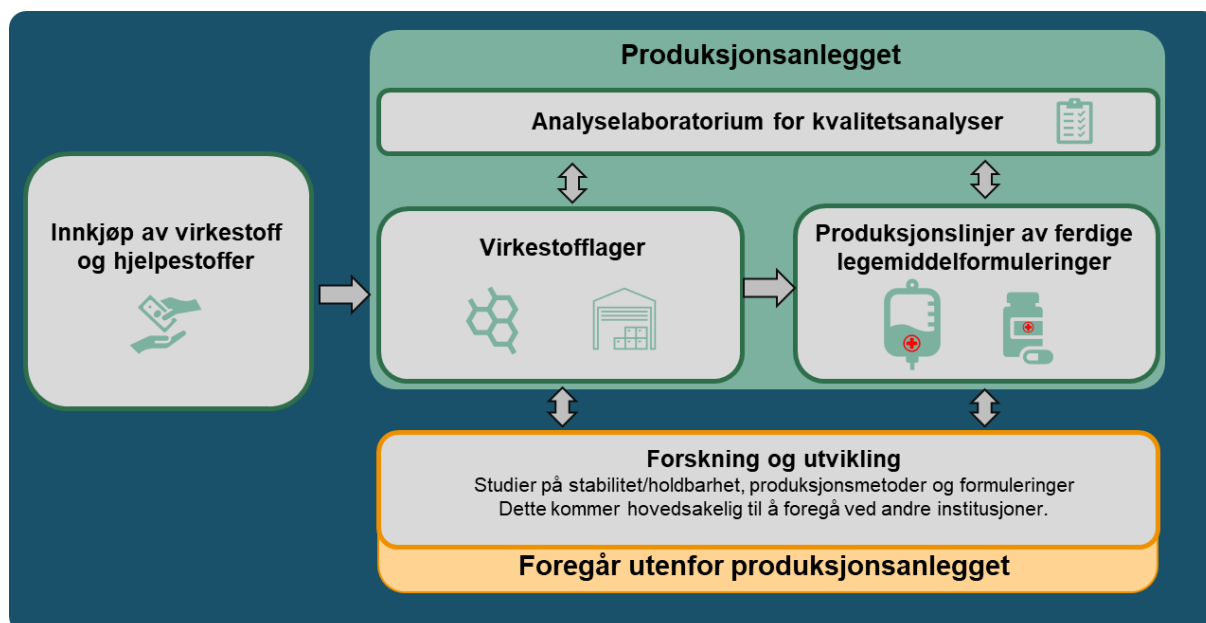
3.2.2 Trinn 1 – Produksjon av ferdig legemiddel i en liten skala

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

Produksjonskapasiteten i trinn 1 er primært tilpasset for å styrke beredskap- og forsyningssikkerhet i Norge – et anlegg som kan dempe etterspørselssjokk og forsyningssvikt. Anlegget bør være i kontinuerlig drift og ha en tilvirkertillatelse fra Statens legemiddelverk³³ som

³³ Tilvirkning av legemidler, Statens Legemiddelverk

forutsetter produksjon i henhold til EU GMP³⁴. De ulike delene i produksjonsanlegget som illustreres i figur 3.4 nedenfor må ikke nødvendigvis være under samme tak.



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

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

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

Produksjonslinjer for ferdige legemiddelformuleringer til produksjon av tabletter, miksturer og sterile flytende legemiddelformuleringer som for eksempel injeksjonsvæsker etableres. Produksjonslinjene skal bidra til å øke forsyningssikkerhet, men skal også ha kapasitet for eventuell kontraktproduksjon og annen omsetning for å sikre kontinuerlig drift, det EU kaller varm produksjon. Et slikt anlegg vil også kunne ha andre anvendelsesområder, eksempelvis produksjon til kliniske studier, praktisk og teoretisk undervisning, videreutdanning og vedlikeholds-utdanning (et eksempel på dette er *National Institute for Bioprocessing Research and Training* i Irland)³⁵. Allerede eksisterende produksjonslinjer kan vurderes benyttet.

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

³⁵ NIBRT

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

Kapasitet

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

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

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

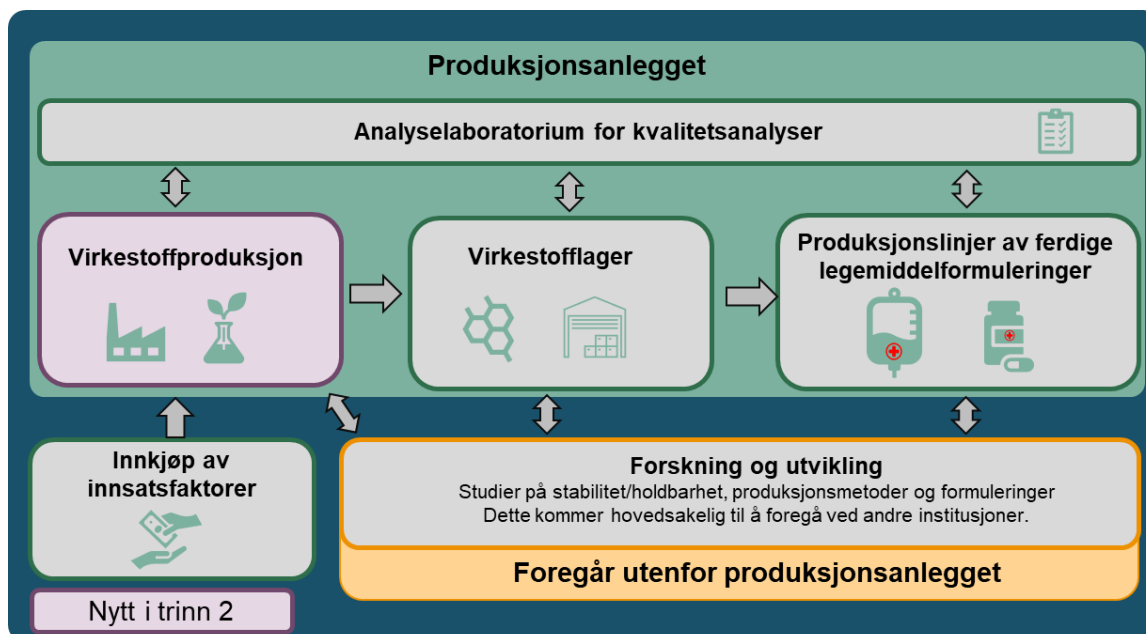
3.2.3 Trinn 2 – Produksjon av virkestoff og ferdig produkt i liten skala

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

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

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

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



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

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

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

Kapasitet

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

I tillegg til en årlig kapasitet ved full drift til å produsere et mindre antall tabletter, orale miksturer og hetteglass for injeksjon, kan anlegget også produsere ca. 3-6 tonn virkestoff årlig. I dag er det ca. 1600 virkestoffer i klinisk bruk i Norge og Europa og det anslås at ca. 1300 av disse er syntetiske eller semisyntetiske stoffer. Omstilling av synteseprosesser er krevende og kan ta lengre tid. Lager av de riktige intermediater/mellomprodukter vil kunne redusere kostnadene og tiden det tar å omstille produksjonen.

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

3.2.4 Trinn 3 – Oppskalering av produksjon

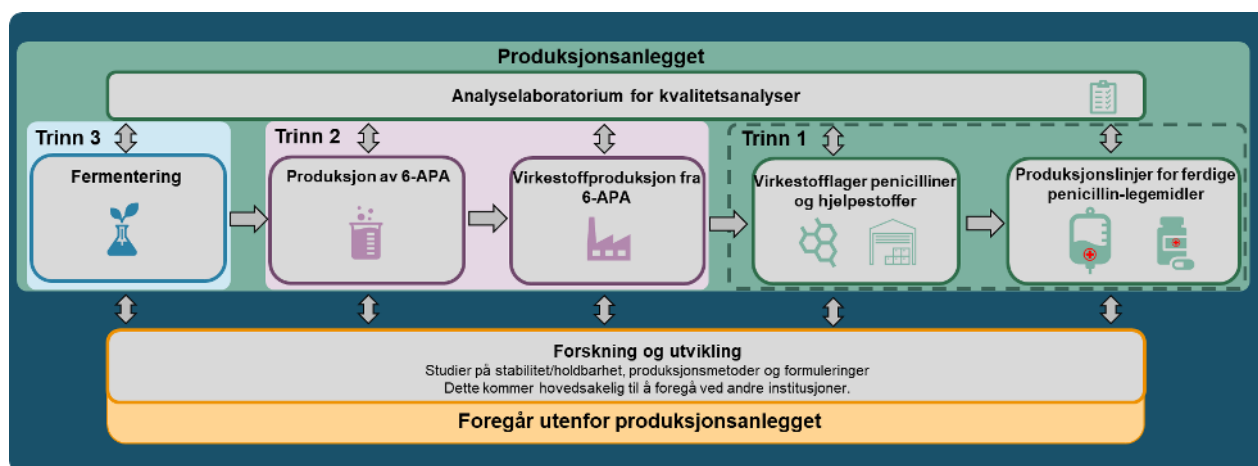
I et potensielt trinn 3 er det tenkt en oppskalering av trinn 1 og 2 som medfører større produksjonskapasitet. En eventuell beslutning om å iverksette Trinn 3 fattes på bakgrunn av erfaringer med etablering og drift av anlegget beskrevet i trinn 1 og 2, markedsmuligheter, samt resultater fra forskning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

3.2.5 En trinnvis modell for penicillinproduksjon

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

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

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



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

3.3 Kostnadsestimater

Estimatene for investeringskostnader prosjektgruppen mottok i rapporten fra Menon var basert på fullskala helintegrert kommersiell produksjon av antibiotika, i stor skala. Dette ga svært høye kostnadsestimater (mellom 4,2 og 11 milliarder kroner avhengig av hvilke antibiotika anlegget skulle produsere og kapasiteten i anlegget). Basert på dette diskuterte prosjektgruppen, og besluttet en annen tilnærming enn opprinnelig planlagt. Istedenfor et helintegrert, stor-skala,

kommersielt anlegg ble det valgt å beskrive muligheter for produksjon med en tre-trinns modell som beskrevet i 3.2.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.3.1 Kostnadsestimater for produksjon av ikke-penicilliner

Trinn 1

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

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

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

Investeringskostnader - Trinn 1	Kostnad (mill. kr)
Kvalitetslaboratorium	49
Utstyr	23
Bygg	10
Akkreditering	16
Virkestofflager	36
Utstyr	20
Bygg	15
Produksjonsfasilitet formulerte legemidler	135
Utstyr-tablett	13
Utstyr- fill & finish	36
Utstyr -spesial prod	19
Utstyr-pakking	15
Bygg	53
Godkjenning og validering	15
Anlegg	6
Prosesser	10
Totale investeringskostnader	235

Driftskostnadene vil avhenge av aktiviteten i anlegget. I tabell 3.2 under er det estimert årlige driftskostnader basert på full kapasitet (5-10 tonn virkestoff). Det er antatt et behov for om lag 30

ansatte, fordelt på laboratorium (5), virkestofflager (3), tablettproduksjon (4), sterile løsninger (4), pakking (3), QA/QC (4) diverse andre stillinger (5).

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

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

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

Trinn 2

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

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

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

Investeringskostnader - Trinn 2 (merkostnad)	Kostnad (mill. kr)
Produksjon fermentering	158
Utstyr	125
Bygg	33
Produksjon syntese	75
Utstyr	43
Bygg	32
Godkjenning og validering	46
Anlegg	17
Prosess	28
Merkostnad trinn 2	278

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

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

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

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

3.3.2 Kostnadsestimater for produksjon av penicilliner

Trinn 1

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

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

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

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

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

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

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

Driftskostnader - Trinn 1	Årlig kostnad (mill. kr)
Ansatte	31
Råvarer	8
Andre driftskostnader	13
Markedsføring, salg og distribusjon	5
Total Driftskostnader	57
Kapitalkostnad	18

Trinn 2

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

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

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

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

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

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

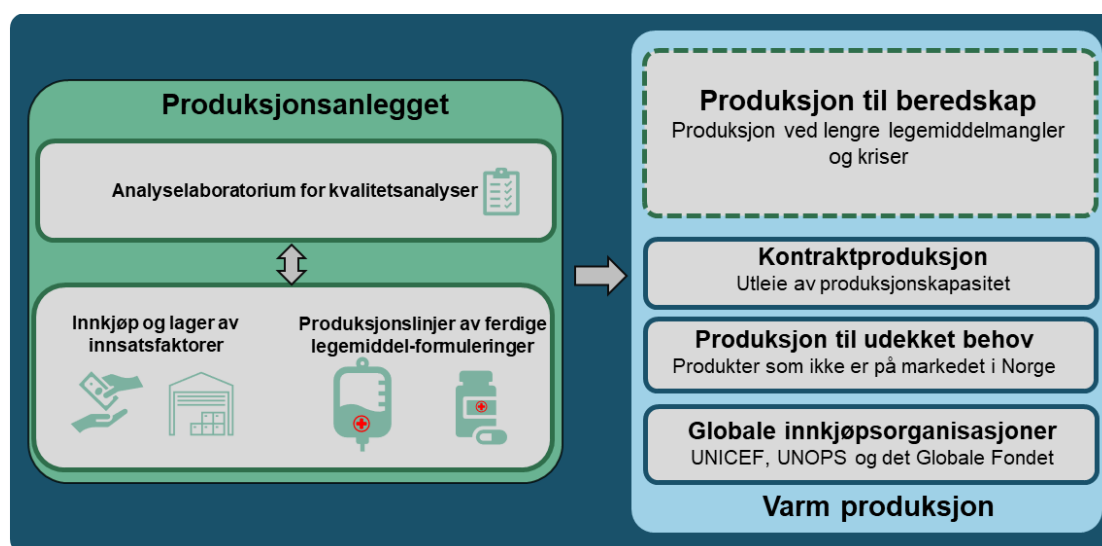
Beregningen av kapitalkostnad (merkostnad) i trinn 2 er basert på tilsvarende forutsetninger som trinn 1 (40 års levetid og 6,5% avkastningskrav).

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

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

3.4 Mulig omsetning av legemidlene som produseres i anlegget

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



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

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

3.4.1 Mulig omsetning av ikke-penicilliner

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

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

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

Produksjon til beredskap

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

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

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

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

Kontraktproduksjon

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

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

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

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

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

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

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

⁴⁰ [Intensjonskunngjøring \(2021\) – Database for offentlige innkjøp | Doffin](#)

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

Produksjon til udekket behov

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

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

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

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

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

Legemidler det er et udekket behov for, som ikke har en MT, fremstilles etter Apotekloven og Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek, se nærmere omtale i rapporten «Nasjonal

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

legemiddelberedskap-Delrapport: Legemiddelproduksjon».⁴² For spesialisthelsetjenesten skjer det meste av denne tilvirkningen i sykehusapotekene.

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

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

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

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

Globale innkjøpsorganisasjoner

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

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

Omsetning gjennom disse innkjøpsorganisasjonene krever prekvalifisering, som fordrer GMP (good manufacturing practice) sertifisert produksjon. Unicef har forhandlet svært lave priser med de leverandørene de i dag benytter. Forslag til endrede prismodeller generelt for antibiotika er beskrevet i kapittel 4 og samarbeid med innkjøpsorganisasjonene er nærmere omtalt i kapittel 5.

⁴² [Nasjonal legemiddelberedskap-Delrapport: Produksjon | Helsedirektoratet](#)

⁴³ [Serviceproduksjonsordningen og NAF-preparatene | Apotekforeningen](#)

⁴⁴ [Serviceproduksjon AS - Oslo - Regnskap | Proff](#)

⁴⁵ [Kragerø Tablettproduksjon AS - Kragerø - Regnskap | Proff](#)

⁴⁶ [Ås Produksjonslab AS - Ås - Regnskap | Proff](#)

3.4.2 Mulig omsetning av penicilliner

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

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

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

Omsetning til beredskap

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

Tabell 3.13: Tabellen viser eksempler på virkestoffmangler hvor tilsvarende produkt ikke har vært tilgjengelig.

*Mecillinam er et penicillin-antibiotika, men er ikke blant de 2 utvalgte antibiotikaene.

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

Produksjon til udekket behov

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

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

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

Kontraktproduksjon

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

Globale innkjøpsorganisasjoner

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

- UNOPS: \$ 21 000 000 (jan.2019-aug.2021)
- Unicef: \$ 14 000 000 (2020)

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

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

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

3.5 Ny regulatorisk kategori for å tilrettelegge for beredskapsproduksjon

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

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

Det er aktuelt å definere denne kategorien uansett om det er snakk om å produsere ved et eget produksjonsanlegg etablert for formålet eller ved avtale om kontraktproduksjon hos en allerede etablert legemiddelprodusent i Norge (som ikke selv innehar MT for det aktuelle legemiddelet). For legemidler som har lang ledetid fra man planlegger produksjonen og fram til pakningene distribueres til markedet bør det utredes om det også skal åpnes for slik produksjon i

normalsituasjonen slik at man faktisk har legemidler å forsyne markedet med når krisen inntreffer. Hjemmelen for å tillate kriseproduksjon må reguleres strengt for ikke å presse ut de kommersielle leverandørene fra markedet, men samtidig fleksibelt nok til at det faktisk kommer legemidler ut til befolkningen når behovet har oppstått.

3.6 Juridiske rammebetingelser

Et anlegg som skissert vil kreve ESAs godkjenning av statsstøtte

Utgangspunktet er at tiltak i trinn 1 og 2 faller inn under reglene om statsstøtte. Virksomheten må derfor oppfylle vilkår for unntak fra forbudet mot statsstøtte. Det er tre mulige grunnlag for finansiering av hele eller deler av anlegget etter statsstøttereglene. Det er i hjemmel i EØS-avtalen for å støtte til tjenester av allmenn økonomisk betydning, evt. også til forskning, utvikling og innovasjon (F&U&I), og regionalstøtte, forutsatt at tiltaket og støtten oppfyller gitte vilkår. Blant de relevante unntakshjemlene nevnt ovenfor vil det kun være SGEI⁴⁸-regelverket (støtte til tjenester av allmenn økonomisk interesse) som kan hjemle tilstrekkelig finansiering av anlegget.

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

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

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

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

⁴⁸ [Services of General Economic Interest \(SGEI\) | European Commission](#)

⁴⁹ [EØS-avtalen artikkel 59 \(konkurranse: offentlige foretak\) - TEUV artikkel 106 \(2020\)](#)

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

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

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

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

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

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

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

Det foreligger på denne bakgrunn et hjemmelsgrunnlag som kan benyttes ved gjennomføring av trinn 1 og 2, forutsatt at tiltakene kan tilstrekkelig dokumenteres, og at de ikke anses å være ordinær næringsvirksomhet. Det er imidlertid ikke rettspraksis i EU/EØS knyttet til direkte

sammenlignbare tiltak. Den konkrete utformingen for trinn 1 og 2, må innrettes på en slik måte at SGEI-regelverket kan overholdes. I tillegg vil godkjenningssprosessen være avhengig av dokumentasjon av et detaljert planlagt prosjekt begrunnet i forsyningssikkerhet, og at markedet ikke kan yte tjenesten i samme omfang, pris eller kvalitet.

Godkjenningssprosess med ESA

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

Prenotifikasjonsprosessen er ment for å avklare om det er forhold ESA trenger særskilt informasjon om. Prenotifikasjon må inneholde en beskrivelse av tiltaket, og om tiltaket utgjør statsstøtte, og en begrunnelse for hvorfor man anser at tiltaket bør godkjennes. Videre innebærer det at det må utarbeides en definert SGEI, altså en klar og entydig beskrivelse av plikten man pålegger antibiotika- eller kapasitetsleverandøren. Videre vil en prenotifikasjon som regel si noe om størrelsen av støtten. Det vil også være nødvendig å dokumentere hvorfor det er nødvendig med norsk produksjon i motsetning til EØS-basert produksjon, og hvor mye som kan begrunnes i forsyningssikkerhetshensyn. Her vil vurderinger fra relevante fagmiljøer eller utredninger av tredjeparter som underbygger argumentasjonen kunne være av stor betydning.

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

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

Særskilt om trinn 3

Statsstøtteregelverket vil i utgangspunktet ikke komme til anvendelse dersom trinn 3 utøves på markedsmessige vilkår. Dersom trinn 3 fortsatt skal motta offentlig finansiering for å sikre forsyningssikkerheten vil SGEI-regelverket være vanskelig å legge til grunn. Det kan imidlertid være adgang til å gi statsstøtte gjennom F&U&I regelverket, og eventuelt som regionalstøtte.

Offentlig innkjøp av antibiotika

Forutsatt at norsk antibiotika produksjon lar seg finansiere med offentlige midler er det en forutsetning for tiltakene at antibiotika fra anlegget kan kjøpes inn av offentlige aktører i helsevesenet. Det er etter EØS-avtalen artikkel 13 adgang til å gjøre unntak fra prinsippene for fri bevegelse for varer av hensyn til menneskers liv og helse. Det er etter unntaksbestemmelsen ikke et tilstrekkelig hensyn å ønske å sikre nasjonal legemiddelproduksjon i seg selv.

Leveringssikkerhet for viktige legemidler vil i vurderingen kunne utgjøre et legitimt hensyn. Videre vil nasjonal produksjon være egnet til å oppfylle formålet med å bedre forsyningssikkerheten.

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

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

3.7 Positive og negative økonomiske virkninger

3.7.1 Positive virkninger

Økt forsyningssikkerhet av antibiotika til Norge

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

Historisk har det de senere år vært observert faktiske mangelsituasjoner. Dette er omtalt i kapittel 2. Legemiddelberedskapen i Norge er styrket de senere år ved etablering av nasjonale beredskapslager, som er nærmere omtalt i kapittel 2. Men selv med et beredskapslager kan det ikke utelukkes at det på ny kan oppstå mangler.

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

I en posterpresentasjon fra Legemiddelverket på Farmasidagene i 2019⁵⁰, ble kostnadene for legemiddelmangel i Norge anslått til 300 millioner kroner i 2018 og 500 millioner i 2019.

⁵⁰ Poster Farmasidagene 2019 | Statens legemiddelverk

Anslagene er usikre, og anses å være forsiktige, særlig knyttet til direkte og indirekte pasientkostnader.

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

Tilgang til smalspektret antibiotika

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

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

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

En økning i antibiotikaresistens også i Norge, vil i første rekke ramme pasienter med tilstander som har behov for avansert medisinsk behandling og er særlig sårbare ved infeksjoner. Eksempler er transplantasjonspasienter som får immundempende behandling resten av livet, premature med svært lav fødselsvekt og som har et umodent immunsystem og intensivpasienter der intravenøse tilganger og respirator er inngangsport for infeksjoner. Cellegift som brukes til mange kreftpasienter slår ut infeksjonsforsvaret for en periode og pasienter som gjennomgår større kirurgi får antibiotika forebyggende før operasjonen.

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

I en nylig publisert artikkel publisert i The Lancet er det undersøkt hvilken sykdomsbyrde som ble forårsaket av antibiotikaresistente bakterier i EU og EØS i 2015, målt i antall tilfeller, assosierte dødsfall og DALY⁵¹. Studien indikerte at sykdomsbyrden i totalt omfang tilsvarer den samlede

⁵¹Cassini et al. The Lancet Infectious Diseases, 2019

byrden av tilstandene influensa, tuberkulose og HIV. Hellas og Italia har størst sykdomsbyrde som følge av resistens, mens de nordiske land og Estland er minst påvirket.

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

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

Nytten av den løpende produksjonen i anlegget

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

Norsk bidrag til europeisk autonomi

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

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

3.7.2 Negative virkninger

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

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

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

Miljøkostnader

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

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

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

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

Offentlige finansieringskostnader

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

⁵³ Miljø er nærmere beskrevet i vedlegg F

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

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

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

4. Eierskapsmodeller

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

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

4.1 Statlig eierskap

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

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

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

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

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

Begrunnelser for å eie selskaper som primært opererer i konkurranse med andre	Ringvirkninger fra hovedkontorfunksjoner
	Samfunnssikkerhet og beredskap
	Markedssvikt i deler av kapitalmarkedet
	Tidligere naturlige monopoler
	Naturressurser og grunnrente
Begrunnelser for å organisere statens oppgaveløsning i selskap	Større operasjonell, strategisk og finansiell selvstendighet
	Faglig uavhengighet
	Enerett til salg til kunder
	Innslag av markedsrettet virksomhet
	Begrense statens ansvar

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

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



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

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

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

organisert som et avtaleforhold eller i form av en oppdragsbestilling fra staten til selskapet, og ikke et forhold mellom et overordnet og underordnet forvaltningsorgan. En annen forskjell er at et selskap må ha sitt eget kapitalgrunnlag, egenkapital og eventuelt fremmedkapital (lån), som finansierer selskapets eiendeler. Ordinære forvaltningsorganer har ikke egenkapital⁵⁶.

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

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

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

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

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

Selskapene som primært opererer i konkurranse med andre er videre underlagt samme lovgiving som selskaper eid av private⁵⁹. Aktuell lovgiving her vil for eksempel være regnskapsloven,

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

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

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

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

revisorloven, konkurranseloven, verdipapirhandelloven, skattelovgivningen og eventuell sektorspesifikk lovgiving. Selskapene som primært ikke opererer i konkurranse med andre er som hovedregel også underlagt slik lovgiving. For enkelte av selskapene kommer også offentleglova og/eller regelverket om offentlige anskaffelser til anvendelse⁶⁰.

Følgende selskapsformer kan benyttes for et heleid statlig selskap⁶¹.

4.1.1 Statsaksjeselskap⁶²

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

4.1.2 Statsforetak

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

4.1.3 Særlovsselskap

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

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

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

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

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

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

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

aksjelovens regler om blant annet styrets myndighet i selskapet. Typisk er det for flere av særlovselskapene lagt opp til at konkrete spørsmål skal forelegges eier.

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

4.2 Privat eierskap

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

4.3 Privat/offentlig eierskap

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

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

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

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

I kategori 2 inngår selskapene der staten har mål om høyest mulig avkastning over tid, og hvor staten har særskilte begrunnelser for eierskapet. Begrunnelsene for eierskapet i hvert selskap ivaretas gjennom at staten eier en bestemt andel i selskapet og som oftest gjennom bestemmelser i vedtektene.

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

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

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

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

4.4 Anbefalt eierskapsmodell

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

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

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

Basert på denne vurderingen er det prosjektgruppens anbefaling, gitt beslutning om å etablere et produksjonsanlegg, å etablere en modell der staten i utgangspunktet i trinn 1 (beskrevet i kapittel 3) er heleier, mens man underveis i trinn 1, i trinn 2 og i trinn 3 vurderer å få inn private eiere. Fordeler og ulemper ved eierskapsmodeller bør vurderes løpende.

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

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

Statlig deleierskap bør være motivert av to forhold;

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

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

5. Mulige markedsstimulerende tiltak som kan bidra til forsyningssikkerhet

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

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

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

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

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

Sykehusinnkjøp har forsøkt å styrke forutsigbar tilgang til definerte legemidler i spesialisthelsetjenesten gjennom en felles innkjøpsordning med Danmark og Island, hvor anbudskriterier som tilgjengelighet, miljø og nordisk lager vektlegges mer enn pris (se tabell 5.1). I tillegg er det ønskelig med flere vinnere av anbudet på hver substans for å sikre en forutsigbar forsyning og holde flere leverandører i gang med løpende produksjon. Det har bare vært ett anbud med antibiotika⁶⁹, men enn så lenge virker ordningen etter hensikten. I 2021 ble det godkjent 14

⁶⁹ Inkludert ampicillin, meropenem og gentamicin

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

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

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

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

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

Ampicillin, benzylpenicillin, meropenem, piperacillin/tazobactam og vancomycin anses som de mest sårbare substansene i dag. Tabell 5.2 viser dagens norske MT-innehavere for relevante antibiotika. Tabellen synliggjør at enkelte MT-innehavere ikke aktivt markedsfører sine legemidler. For eksempel selger ikke lenger Teva (som kjøpte Actavis/Ratiopharm og ble verdens største leverandør av generika) antibiotika til sykehus i Norge. I tillegg synliggjør tabellen at ferdigvare og virkestoff blir produsert delvis i Europa og delvis i Asia.

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

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

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

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

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

5.1.1 Nordisk implementering

Siden Norge er i en felles innkjøpsordning for visse antibiotika med Danmark og Island, er det vesentlig at dette tiltaket forankres i de øvrige landene. Sverige har per i dag ikke deltatt på innkjøpsordningen, grunnet at avtalene for svenske sykehus fremdeles er regionale og ikke nasjonale. Tilgangen til eldre antibiotika er sårbar i alle nordiske land, og det er en felles interesse for å styrke tilgangen, noe som kan gi felles grunnlag for samarbeid, men dette må utvikles. Norge kan også velge å kjøpe visse antibiotika utenfor denne ordningen, noe som er mest realistisk på kort sikt der det ikke finnes felles avtaler å tre inn i.

5.1.2 Hva må gjøres for å iverksette tiltaket

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

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

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

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

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

5.2 Inntektsgaranti

De 25 utvalgte virkestoffene som er omtalt i rapporten har ulike grader av sårbarhet. Flere, for eksempel amoksisillin, amoksisillin/klavulansyre og azitromycin er blant de mest brukte antibiotika globalt og har dermed sannsynligvis mer robuste forsyningskjeder^{70, 71}. Andre, som for eksempel fenoksymetylpenicillin og pivmecillinam, brukes nesten kun i nordiske land⁷² og er derfor sårbare, særlig barneformuleringer som omfatter en liten del av et allerede lite marked. På

⁷⁰ Browne et al. The Lancet, 2021

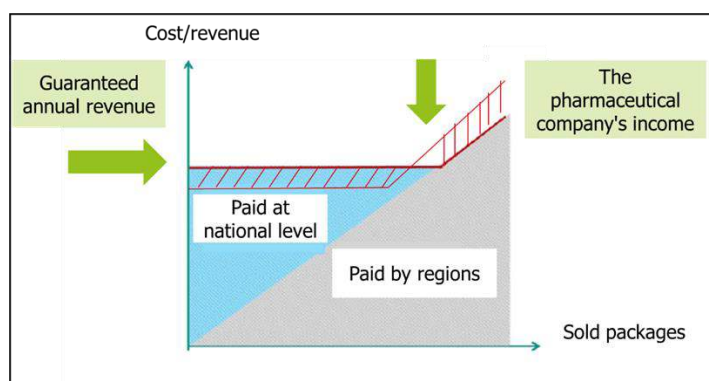
⁷¹ Adriaenssens et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2021

⁷² Bruyndonckx et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2021

grunn av manglende lønnsomhet har norske barn mistet tilgang til viktige formuleringer (se kapittel 2.6 om formuleringer til barn).

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

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



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

Denne ordningen kunne tilpasses til norske og nordiske behov. Istedenfor for fokus på nye antibiotika kunne garantien sikre tilgang til generiske antibiotika som er spesielt sårbare, som barneformuleringer og utvalgte antibiotika til primærhelsetjenesten. Forutsigbar tilgang til

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

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

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

⁷⁶ Outterson et al. Clinical Infectious Diseases, 2021

barneformuleringer av smalspektrede penicilliner er et anerkjent problem i Danmark⁷⁷, Sverige⁷⁸, og sannsynligvis Nederland. Dermed er det muligheter for nordisk/europeisk samarbeid.

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

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

	MT-innehaver	FV-produsert (Norge)	Norsk volum 2021	Norsk salg 2021(maks aip) (millioner kroner)
Amokisillin 50 mg/ml mikstur	Viatrix (SV, DA) 2care4 Generics (SV)	Europa	3 200	0,1
Amokisillin 100 mg/ml	Viatrix (SV) Sandoz (NO, SV) 2care4 Generics (NO, SV)	Europa	22 000	1,7
Benzylpenicillin 600mg	Panpharma (NO, SV,DA)	Europa	1 600	0,1
Erytromycin 40 mg/ml	Amdipharm (NO, DA)	Europa	4 100	0,2
Erytromycin 100 mg/ml	Amdipharm (NO, DA) Viatrix (NO, SV)	Europa	7 000	0,7
Fenoksymetylpenicillin 50 mg/ml	EQL Pharma (SV, DA) Viatrix (NO, SV, DA) Takeda (DA) 2care4 Generics (SV)	Europa	45 500	3,3
Fenoksymetylpenicillin 100 mg/ml	EQL Pharma (SV, DA) Viatrix (SV) 2care4 Generics (SV, DA)	i/a	0	0,0
Fenoksymetylpenicillin 250 mg/ml	EQL Pharma (SV, DA) Viatrix (SV)	Europa	1 000	0,1
Fenoksymetylpenicillin 165 mg	(ingen)	i/a	0	0,0
Flukloxacillin 50 mg/ml	Viatrix (SV)	i/a	300	0,1
Flukloxacillin 125 mg	Viatrix (SV)	i/a	0	0,0
Kloksacillin 1g	Macure Pharma (DA) Viatrix (SV) Navamedic (NO) Stragen (NO, SV)	Europa	7 000	1,1
Pivmecillinam flytende	(ingen)	i/a	0	0,0

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

Tabell 5.4: Tabellen viser formuleringer, egnet til voksne, mest brukt i primærhelsetjenesten som egner seg til inntektsgaranti. Kilder: Sykehusinnkjøp og SLVs Legemiddelsøk. Det er variasjoner på MT-innehavere på grunn av selskapsfusjoner. For eksempel, har Teva kjøpt Actavis Group, Frost har agentur for Bradex, og Strides Pharma samarbeider med Orifarm. Det er viktig til å inkludere den informasjonen for å sammenligne de nordiske MT-innehavere (seinere i rapporten). Noen av disse MT-innehavere har sagt opp avtaler med Sykehusinnkjøp men har

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

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

ikke meldt statusendringer til SLV ennå. *Estimert grossistmargin på 10%. ** API-produsent kan ikke oppgis fordi det overveies som konfidensiell. Volumet er usikkert også her da de siste par årene ikke har vært normale.

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

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

Etter prosjektgruppens vurdering er det enkleste designet ved innføring av en inntektsgaranti å gruppere utvalgte antibiotika i to kategorier; 1 veldig lite og 2. moderat brukt som vist i tabell 5.5. For den første gruppen foreslås en inntektsgaranti på 1 million kroner hvert år. Størrelsen på garantien for den andre gruppen kan vurderes nærmere, målet kan være at MT-innehavere får en inntektsgaranti tilsvarende 100% av årlig salg angitt i maksimal AIP.

Tabell 5.5: Oversikt over kategoriene

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

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

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

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

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

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

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

5.2.1 Viktige forutsetninger

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

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

5.2.2 Hva må gjøres for å iverksette tiltaket

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

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

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

5.3 Harmonisering av regelverk i Norden

Norge og Sverige bruker hovedsakelig smalspektrede antibiotika. Smalspektret antibiotika er normalt gamle og markedsført nasjonalt istedenfor regionalt, noe som gjør at det er forskjeller i styrker og pakningsstørrelser mellom markedene. For eksempel, finnes en barneformulering av fenoksymetylpenicillin i Norge som 165 mg tablett mens Sverige har 250 mg tablett.

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

Benzylpenicillin selges i hetteglass inneholdende 1,2 g i Norge mens Sverige har både 1 g og 1,2 g. Små ulikheter i styrker og pakningsstørrelser gjør markeder enda mindre og mer sårbare.

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

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

5.3.1 Viktige forutsetninger

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

5.3.2 Hva må gjøres for å iverksette tiltaket?

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

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

5.4 Økt etterspørsel av smalspektrede antibiotika

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

⁸¹ [Legemiddelmangel: Årsaker og tiltak | Statens legemiddelverk \(sist oppdatert 05.02.2020\)](#)

dokumentasjon som dokumenterer at pivmecillinam er et trygt valg for urinveisinfeksjoner. Det betyr at pivmecillinam ikke blir inkludert i retningslinjer for behandling med antibiotika.

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

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

Et første steg kan være å utarbeide en systematisk oversikt over kunnskapshull for smalspektrede penicilliner. Dette kunne gjøres i samarbeid med PLATINEA i Sverige samt andre interesserte land. Formålet med dette arbeidet er å dokumentere hvor de ulike antibiotika mangler evidens og hvilke typer evidens som er nødvendig for å få dem inkludert i retningslinjer for behandling med antibiotika samt Verdens helseorganisasjons «Essential Medicines List». Det vil også være fordelaktig til å samarbeide med EMA som har en prosess for å oppdatere produktinformasjon til eldre, smalspektrede antibiotika. Denne prosessen har stoppet opp under covid-19 og trengs å sette i gang igjen.

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

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

⁸² PLATtform för INnovation av Existerande Antibiotika

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

5.5 Oppsummering av de foreslåtte tiltakene

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

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

6. Internasjonale prosesser og Initiativer

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

6.1 Europa

6.1.1 EU-kommisjonens industristrategi⁸⁵

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

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

6.1.2 EU-kommisjonens legemiddelstrategi

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

1. sikre tilgang til rimelige legemidler for pasienter, og imøtekomme uoppfylte medisinske behov (for eksempel innen antimikrobiell resistens og sjeldne sykdommer)
2. støtte konkurranseevne, innovasjon og bærekraft i EUs farmasøytiske industri og utvikling av trygge, effektive og grønnere legemidler av høy kvalitet
3. styrke kriseberedskap og beredskapsrespons, diversifiserte og sikre forsyningskjeder, adressere mangel på medisiner

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

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

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

4. sikre en sterk EU-stemme i verden ved å fremme et høyt nivå av kvalitets-, effektivitets- og sikkerhetsstandarder

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

6.1.3 Studier om årsakene til at mangelsituasjoner oppstår

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

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

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

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

6.1.4 Optimalisering og begrensning av hvordan antibiotika benyttes

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

6.1.5 Helsereformen i EU: HERA, HERA INCUBATOR OG EUFab

Som en integrert del av forslaget om en europeisk helseunion som skal styrke EUs helsesikkerhet, har Kommisjonen etablert HERA⁸⁸ som et nytt generaldirektorat i Kommisjonen. HERA omtales ofte som en europeisk versjon av det amerikanske BARDA, et byrå som skal sikre biomedisinsk

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

⁸⁸ HERA - European Health Emergency preparedness and Response Authority

forskning og utvikling for å styrke beredskapen for tilgang til medisinske mottiltak i forbindelse med grensekryssende helsetrusler. HERA ble operativt fra og med januar 2022, men er fortsatt i en oppbyggingsfase.

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

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

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

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

Forløperen til HERA, HERA Incubator, hadde et sterkt fokus på koronapandemien og som ledd i dette anser man det å sikre produksjon av/tilgang til antibiotika som en viktig oppgave. Høynivågruppen som er opprettet for å understøtte Kommisjonens HERA-forberedelser, og som Norge ifølge Kommisjonen nå er invitert til å delta i, planlegger å diskutere industrielle aspekter ved å skaffe til veie mottiltak mot pandemien. Gruppen er ferdig med sitt arbeid og oppløst. Nå er det HERAs styre som driver virksomheten framover. Det industrielle aspektet ved HERA er helt sentralt. Dette ivaretas av EU FAB.

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

europiske lands tilgang på vaksiner og legemidler i krisesituasjoner, gjennom å bygge opp evnen til å raskt kunne omstille produksjon til krisetider.

160 millioner euro vil gjøres tilgjengelig under dette anbudet. Aktører fra Norge kan søke på lik linje med aktører fra andre europeiske land. Denne finansieringen fra EU kan bidra til både å styrke norsk næringsliv, samt koble Norge tettere på det omfattende arbeidet som gjøres for å forbedre europeisk beskyttelse mot grensekryssende helsetrusler. Denne første utlysningen gjelder vaksiner, mens det senere forventes en liknende utlysning for legemidler.

Europakommisjonen ser for seg at konsortier med aktører fra ulike europeiske land går sammen for å etablere samarbeid⁸⁹. Det vil her også være mulig for norske aktører å finne ett ledd av europeisk legemiddelproduksjon man ønsker å ta del i som produsent.

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

6.1.6 Europeiske fellesinnkjøpsmekanismer

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

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

Andre land har jobbet sammen for å forhandle ned prisene til nye og dyre medisiner. Belgia, Luxembourg, Irland, Nederland og Østerrike har stiftet Beneluxa-initiativet med samarbeid om identifikasjon av viktige nye medisiner, utarbeidelse av metodevurderinger (dvs., kunnskapsoppsummering av effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet), og forhandling om pris. Ti

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

europiske land (Hellas, Irland, Italia, Kroatia, Kypros, Malta, Portugal, Romania, Slovenia og Spania) har stiftet en lignende modell i 2017 (Valletta-deklarasjonen). Disse mekanismene øker kjøpekraften og forhandlingsmulighetene til medlemmene.

6.1.7 Fransk prosjekt - studie om underliggende årsaker til antibiotikamangel

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

6.2 Norden

6.2.1 Nordisk ministerråd

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

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

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

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

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

6.2.2 Felles nordisk legemiddelanskaffelse

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

den islandske helseministeren. Samarbeidet bør kunne videreutvikles – også utover felles anskaffelser.

6.3 Globale prosesser og initiativ

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

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

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

6.3.1 SECURE initiativet

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

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

⁹¹ Clinton Health Access Initiative

⁹² SECURE

markedsføringstillatelse og pharmacovigilance⁹³, m.m. Dette er et interessant initiativ der Norge kan påvirket og bidra.

6.3.2 Civica RX⁹⁴ – amerikansk non-profit organisasjon

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

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

6.3.3 Transparens i legemiddelforsyningskjeder

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

6.3.4 Felleskjøp av antibiotika gjennom Det globale fondet

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

Fondet har en samarbeidsavtale med «Stop TB Partnership» angående dets «Global Drug Facility (GDF)», den største leverandøren av kvalitetssikrede produkter, inkludert førstelinjemedisiner,

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

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

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

⁹⁶ The Oslo Medicine Initiative, OMI

⁹⁷ The Global Fund Strategy Framework 2023-2028 | The Global Fund (2019)

andre linjemedisiner og pediatriske formuleringer, samt diagnostikk. Fra og med mai 2019 har GDF levert over USD 2 milliarder i TB-medisiner og diagnostikk til 142 land. Prosjektet har gjennom Norad hatt kontakt med Det globale fondet. Deres innkjøp av antibiotika er i hovedsak knyttet behandling av tuberkulose og omfatter; etambutol, isoniazid, pyrazinamid og rifampicin. Ingen av disse er på vår 25-liste, men xx kan produseres i penicillin-anlegget beskrevet i kapittel 3.

6.3.5 Samarbeid mellom Østerrike og antibiotika-produsenten Sandoz

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

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

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

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

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

Penicillin-anlegget beskrevet i kapittel 3 vil om det blir realisert kunne konkurrere med Sandoz. I lys av Europeisk autonomi, HERA og forsyningssikkerhet i Europa kunne det også vært et

alternativ å finne en form for samarbeid med Sandoz og Østerrike. Ubekreftede opplysninger sier at Novartis vurderer å legge ned eller selge Sandoz' anlegg i Østerrike^{98,99}. Dette vil kunne være uheldig for forsyningssikkerheten av virkestoff til penicilliner i Norge og Europa.

6.3.6 FN

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

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

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

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

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

7. Anbefalinger

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

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

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

Prosjektgruppen stiller seg bak disse anbefalingene.

7.1 Styring og koordinering av legemiddelberedskapen

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

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

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

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

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

¹⁰² [NOU 2021: 6 - regjeringen.no](#)

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

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

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

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

Organet må ha myndighet til å iverksette nødvendige tiltak.

7.2 Markedsstimulerende tiltak for utvalgte viktige antibiotika iverksettes

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

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

Helsedirektoratets rapport *Nasjonal legemiddelberedskap – delrapport: Legemiddel-produksjon*, som er et viktig grunnlag for denne mulighetsstudien, har som ett av formålene å sikre forutsigbar tilgang til smalspektrede antibiotika i Norge. Dette fordi disse antibiotikaene har størst risiko for mangler, og fordi de er mindre resistensdrivende enn alternativene. Smalspektrede antibiotika er blant de mest brukte antibiotikaene i Norge og i andre nordiske land, og er medvirkende til lavere forekomst av antibiotikaresistens i Norden, mens de er mindre brukt i

andre land^{103,104}. Dermed blir tilgang til disse antibiotikaene avhengig av en begrenset forsyningskjede, der de fleste er avhengig av tre eller færre virkestoffprodusenter, ofte basert i Europa.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tiltak 3 nevnt ovenfor støtter følgende EU-tiltak:

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

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

7.3 Internasjonalt samarbeid bør konkretiseres og videreføres

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

7.3.1 Dialog med EU-kommisjonen om legemiddelberedskap

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

Prosjektgruppen vurderer at mulighetsstudien kan bidra til å danne grunnlaget for Helse- og omsorgsdepartementets videre samhandling med EU-kommisjonen om legemiddelberedskap. Tiltakene anbefalt i denne mulighetsstudien kan på sikt bli et bidrag til å styrke Europas tilgang til viktige legemiddelgrupper. Norge bør være en aktiv bidragsyter til HERA og andre europeiske tiltak, inklusiv den nye IPCEI som fokuserer på antimikrobiell resistens¹⁰⁶. Norge deltar allerede i aktiviteter (joint actions) som kommisjonen har satt i gang for å styrke legemiddelberedskap. Helsedirektoratet koordinerer per i dag dette arbeidet i Norge.

¹⁰⁶ Manifesto towards a health IPCEI

7.3.2 Dialog med Nordisk Ministerråd

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

7.3.3 Følge og bidra i utviklingen av SECURE

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

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

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

7.3.5 Videreføre dialogen etablert med Civica RX

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

7.3.6 Vurdere møte med Sandoz og eventuelt andre antibiotikaprodusenter i Europa

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

7.4 En plan for et fleksibelt produksjonsanlegg utarbeides

De to produksjonsanleggene beskrevet i kapittel 3, både et fleksibelt anlegg og et penicillin-anlegg, vil begge kunne bidra til å øke samlet produksjonskapasitet for viktige antibiotika og bidra til å styrke tilbudssiden i antibiotikamarkedet. Grovt sett er kostnadene, kompleksiteten og usikkerheten knyttet til etablering av de to anleggene sammenlignbare. Det som skiller dem mest fra hverandre er et fleksibelt anleggs evne til å omstille produksjonen ved endrede behov forårsaket av enten etterspørselssjokk eller forsyningssvikt. Et fleksibelt anlegg kan ikke bare

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

¹⁰⁸ UNOPS - The United Nations Office for Project Services

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

produsere en rekke antibiotika som er ikke-penicilliner, men også en rekke andre syntetiske legemidler.

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

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

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

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

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

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

7.4.1 Prosess- og produktutvikling

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

I arbeidet med denne mulighetsstudien er alternative produksjonsprosesser for de 25 ulike antibiotika som omtales (se tabell 2.1) gjennomgått og det er gjort relevante faglig og regulatoriske vurderinger. For teknologisk å berede grunnen for en eventuell etablering av nytt produksjonsanlegg eller utvidelse av eksisterende produksjonsanlegg til å omfatte nasjonal generisk legemiddel- og antibiotikaproduksjon (ferdigprodukt og eventuelt virkestoff) anbefales

det å tilrettelegge for offentlige midler, for eksempel fra Norges forskningsråd, til prosess- og produktutvikling ved eksisterende forskningsinstitusjoner og universitets-sektoren i Norge.

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

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

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

7.4.2 Plan for en trinnvis etablering av fleksibelt produksjonsanlegg

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

Planen bør inneholde;

- Investeringskostnader basert estimer i denne studien
- Driftskostnader basert på estimer i denne studien
- Driftsinntekter basert på en utvalgt produktportefølje og markedsinformasjon fra Menons markedsanalyse (se Vedlegg K).
- Beskrivelse av mulig samarbeid med eksisterende produsenter av virkestoff og ferdige formuleringer
- Konkurrentanalyse med utgangspunkt i Menons markedsanalyse
- Nåverdiberegninger basert på budsjettert kontantstrøm
- Finansieringsplan
- Eierskapsmodell basert på vurderinger i kapittel 4 – Eierskapsmodeller

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

7.5 Bidra til å øke transparens i markedet og forsyningskjeden

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

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

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

¹¹¹ The Oslo Medicine Initiative, OMI

¹¹² Årdal et al. Bull World Health Organ, 2021

Vedlegg A – Begrepsavklaringer

Administrasjon

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

6-APA

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

Analyselaboratorium

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

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

Antibiotika

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

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

Antibiotikaproduksjon

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

Antibiotikaresistens

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

API

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

ATC

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

B180-primær avtalene

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

Beredskapslager av legemidler

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

Beredskapslager for primærhelsetjenesten (før covid-19)

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

Beta-laktam antibiotika

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

Bioteknologisk prosess

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

CEP

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

DALY

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

Definerte døgndoser (DDD)

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

Dossier

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

Epidemi

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

ESBL

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

Etterspørselssjokk

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

Fermentering

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

Formuleringer

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

Forsyningssvikt

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

G2021 avtalen

Grossistavtale inngått mellom de fire regionale helseforetakene og Alliance Healthcare Norge AS om forsyning av legemidler og apotekvarer samt tilhørende grossist- og logistikkjenester.

Avtalens varighet er 1.2.2021-31.1.2025 med mulighet for forlengelse i 2 + 2 år.

GDP

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

GMP

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

Hdir avtalene

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

Hjelpestoff

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

Indikasjon

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

Intermediater

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

Intravenøs administrering

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

IPCEI

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

Kontraktproduksjon (CMO)

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

Kvalitetssikring

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

Legemiddel

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

Legemiddelformulering

Se formulering ovenfor.

Legemiddelmangel

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

LMIC

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

Legemiddelverket

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

Maksimal AIP

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

Markedsføringstillatelse

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

MT-innehaver

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

Pakking

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

Pandemi

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

Parallelleksport

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

Penicilliner

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

Ph.Eur.

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

Prosjekt B180

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

SGEI

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

Spekter (antibiotika)

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

Sterile produkter

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

Syntese

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

Trinnpris

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

Ukurans

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

Virkestoff

Se API

WHO

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

Vedlegg B – Organisering av arbeidet

Styringsgruppen - Medlemmer

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

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

Prosjektgruppen – Medlemmer

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

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

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

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

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

Referansegruppen - Medlemmer

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

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

Referansegruppens mandat er følgende:

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

Vedlegg C – Juridiske Vurderinger

NOTAT

Til	Helsedirektoratet
Fra	Clemens Kerle og Ronny Rosenvold
Dato	06. mars 2022
Emne	Statsstøtte- og anskaffelsesrettslig vurdering knyttet til etablering av norsk antibiotikaproduksjon

1. INNLEDNING - JURIDISKE RAMMER FOR ETABLERING AV NORSK ANTIBIOTIKAPRODUKSJON

Smalspektret antibiotika er blant de mest brukte antibiotikaene i Norge og Norden – både i og utenfor sykehus. Helsedirektoratet har identifisert et antall mangelsituasjoner knyttet til smalspektret antibiotika. For å avhjelpe fremtidige mangelsituasjoner er det vurdert om det vil være mulig å etablere et norsk produksjonsanlegg for antibiotika. Helsedirektoratet har pekt på tre trinn i etableringen av et slikt anlegg.

I et mulig trinn 1 er det beskrevet et helhetlig statlig eierskap hvor det også drives forskning og utvikling relatert til velkjente antibiotika substanser. I trinn 2 videreføres og utvides det statlige engasjementet ved at det også produseres utvalgte virkestoff. I trinn 3 vil det eventuelt bli skilt ut et eget kommersielt selskap med eksterne investorer for å produsere enkelte av de produktene som er utviklet i trinn 1 og trinn 2. Teknologi som har potensiell kommersiell verdi fra trinn 1 og trinn 2 videreføres i trinn 3.

Mulighetsstudien vurderer også om kjøp av produksjons-kapasitet for smalspektret antibiotika kan være et alternativ. Formålet vil være at det til enhver tid skal være tilgjengelig produksjonskapasitet, slik at Norge kan være bedre forberedt ved fremtidige mangelsituasjoner, særlig knyttet til smalspektret antibiotika. Produksjonskapasiteten ville kunne tas i bruk ved behov. Under normale tider skal produksjonskapasiteten kunne benyttes til ordinær aktivitet.¹¹³

Kjøp av produksjonskapasitet kan være aktuell for alle trinnene.

Det vil oppstå ulike statsstøtte- og anskaffelsesrettslige problemstillinger avhengig av på hvilket trinn man er i. Uavhengig av eierskap og selskapsform vil både insentivene til etablering og senere innkjøp av legemidler eller produksjonskapasitet reise både statsstøtte- og anskaffelsesrettslige problemstillinger. Overordnet mener vi at kjøp av produksjonskapasitet rettslig sett vil være noe enklere å gjennomføre enn (statlig finansiert) etablering av produksjon og/eller innkjøp av antibiotika.

I det følgende gis det et kort overblikk over det statsstøtte- og anskaffelsesrettslige regelverket, se nærmere punkt 2 og 3. Deretter vurderes hvert trinn både fra et statsstøtte- og anskaffelsesrettslig

¹¹³ En slik fremgangsmåte valgte eksempelvis tyske myndigheter, når de i juli 2021 utlyste en anskaffelse for levering av produksjonskapasitet for produksjon og levering av mRNA-vaksiner eller vektorvaksiner. I kunngjøringen var det forutsatt at produksjonen av virkestoff skal foretas i Tyskland, mens øvrige deler av produksjonen kan skje i andre land. <https://ted.europa.eu/udl?uri=TED:NOTICE:354125-2021:TEXT:EN:HTML&src=0>

perspektiv, se nærmere punkt 4 til 7. I punkt 8 beskriver vi godkjenningsprosessen med EFTAs overvåkningsorgan (ESA). Vår konklusjon og anbefaling er inntatt under punkt 9.

2. STATSSTØTTERETTSLIGE RAMMER

2.1 Innledning

EØS-avtalen artikkel 61(1) oppstiller et (prinsipielt) forbud mot tildeling av offentlig støtte til et foretak eller til produksjon av enkelte varer. Som offentlig støtte regnes tiltak som oppfyller følgende kriterier:

1. tiltaket må innebære en form for fordel for mottakeren (fordelskriteriet);
2. tiltaket må være gitt av staten eller av statsmidler (statsmiddelkriteriet);
3. mottaker av tiltaket må være å anse som et foretak (foretakskriteriet);
4. tiltaket må begunstige enkelte foretak eller produksjonen av enkelte varer eller tjenester (selektivitetskriteriet);
5. tiltaket må være egnet til å vri konkurransen (konkurransesvridningskriteriet); og
6. tiltaket må påvirke samhandelen innenfor EØS-området (samhandelskriteriet).

Samtlige av de ovennevnte vilkårene må være oppfylt for at forbudet skal komme til anvendelse. Vilårene er i praksis tolket vidt, og dersom et offentlig tiltak først innebærer en økonomisk fordel til et foretak, skal det generelt lite til for at de øvrige vilkårene er oppfylt.

Det betyr likevel ikke at støtteforbudet er absolutt. Selv om alle vilkårene i EØS-avtalen artikkel 61(1) er oppfylt er det mulig å tilrettelegge tiltaket slik at det er forenlig med EØS-avtalen, gjennom å bruke en unntaksbestemmelse eller sekundærlovgivning basert på en unntaksbestemmelse (forenlighetsregelverket). Brudd på statsstøtteregelverket, dvs. iverksettelse av støtte uten forhåndsgodkjennelse fra ESA, kan i ytterste konsekvens medføre at støttemottakeren må tilbakebetale støtte til støttegiveren.

I det følgende gis det en oversikt over to vilkår i EØS-avtalens artikkel 61(1) som er særlig relevante for prosjektet. Videre oppsummerer vi innholdet av unntaksbestemmelser som kan ha betydning for prosjektet.

2.2 Nærmere om fordelskriteriet

Forbudet mot statsstøtte i EØS artikkel 61(1) omfatter tiltak som innebærer en form for fordel for mottakeren. Fordelsbegrepet omfatter ikke bare rene subsidier i tradisjonell forstand, men enhver fordel som har de samme økonomiske effektene som rene pengeoverføringer. Dersom det aktuelle tiltaket innebærer en økonomisk fordel som mottakeren ikke ville ha oppnådd på normale markedsmessige vilkår, vil det bli ansett å foreligge støtte.

Det vil imidlertid ikke foreligge noen støtterettslig fordel dersom det offentlige opptrer som en regulær markedsaktør. Dette omtales gjerne som markedsaktørprinsippet. Enkelt forklart innebærer prinsippet at offentlige tiltak ikke kan betraktes som statsstøtte til fordel for selskaper i artikkel 61(1)s forstand dersom de er gjort på betingelser som en privat investor ville ha akseptert under ordinære markedsforhold.

Dersom en investering av offentlige midler oppfyller kravene som følger av markedsaktørprinsippet, vil det altså ikke være snakk om statsstøtte.

Markedsaktørprinsippet innebærer at det offentlige må «tenke og handle» som en privat investor. Det finnes en rekke fremgangsmåter som kan brukes for å godtgjøre at det offentlige opptrer i samsvar med markedsaktørprinsippet, og vil variere avhengig av hvilken type tiltak det er snakk om.

Eksempelvis vil markedsmessighet kunne demonstreres på følgende måte for disse typene tiltak:

- Investeringer: Lønnsomhetsanalyser, investeringer hvor offentlige og private investorer investerer på like vilkår (pari-passu transaksjoner)
- Utleie, salg, kjøp: Konkurranser, benchmarking – dokumentasjon at vilkårene er i tråd med observert markedspris/praksis

Som vi vil komme tilbake til nedenfor, kan fordelskriteriet være av betydning, særlig for trinn 3.

2.3 Nærmere om foretakskriteriet

Statsstøttereglene retter seg kun mot støtte til «foretak». Utgangspunktet for vurderingen av om mottaker er et foretak, er om den aktuelle enheten kan sies å drive «økonomisk aktivitet». Begrepet økonomisk aktivitet har i praksis blitt tolket som å tilby varer eller tjenester i et marked.

Produksjon og salg av antibiotika vil utvilsomt være økonomisk aktivitet. Derimot vil forskning på antibiotika ikke nødvendigvis være det. Ikke-økonomisk aktivitet vil f.eks. kunne være uavhengig forskning gjennomført av et universitet, i motsetning til kommersiell forskning eller produksjon. Det betyr at statsstøtteregelveverket ikke er i veien for å finansiere ikke-økonomisk forskning og forskningsinfrastruktur. Vi vil komme tilbake til dette i vurderingen av trinn 1.

Når en forskningsorganisasjon eller forskningsinfrastruktur brukes til både økonomisk og ikke-økonomisk aktivitet, faller offentlig finansiering inn under statsstøttereglene bare i den grad den dekker kostnader knyttet til den økonomiske virksomheten.

Det finnes et unntak fra ovennevnte, dersom forskningsorganisasjonen eller forskningsinfrastrukturen brukes nesten utelukkende til en ikke-økonomisk aktivitet, kan den offentlige finansieringen falle utenfor statsstøttereglene i sin helhet, forutsatt at den økonomiske bruken forblir rent underordnet («ancillary»).

ESA anser i sine retningslinjer for forskning, utvikling og innovasjon («F&U&I») den økonomiske bruken som rent underordnet der

1. de økonomiske aktivitetene forbruker nøyaktig de samme ressursene (materialer, utstyr, arbeidskraft og fast kapital), som ikke-økonomiske aktiviteter, og
2. kapasitet tildelt hvert år til slike økonomiske aktiviteter ikke overstiger 20 prosent av enhetens samlede årlige kapasitet.

Vi vil komme tilbake til temaet forskning og foretakskriteriet i vurderingen av trinn 1.

2.4 Mulige relevante unntaksbestemmelser / sekundærlovgivning

Som nevnt finnes det en lang rekke unntak fra statsstøtteforbudet i EØS-avtalen. Dersom et tiltak utgjør støtte, men faller inn under et unntak, kalles det for forenlig støtte. Forenlig støtte krever som regel ESAs

godkjenning. I praksis gir ESAs retningslinjer for ulike typer forenlig støtte uttrykk for hva ESA anser som «godkjennbart», selv om det også er mulig for ESA å godkjenne støtte basert på EØS-avtalen direkte (f.eks. basert på artikkel 61(3) bokstav c).

Formålet med følgende redegjørelse er å gi en kort orientering om det vi anser som de mest relevante unntakshjemlene. I utgangspunktet tror vi at det vil være mest aktuelt å benytte seg av støtte til tjenester av allmenn økonomisk betydning, evt. også til forskning, utvikling og innovasjon (F&U&I), eller regionalstøtte.

Avgjørende parametere for om regional- eller F&U&I-støtte vil kunne være tilstrekkelig beror særlig på de såkalte «støtteberettigede kostnadene», som definerer hvilke type kostnader som kan dekkes, og «støtteintensitet», altså hvor stor andel av kostnadene som kan dekkes med støtte. Dersom et prosjekt koster 100 millioner kroner, men kun har 50 millioner kroner i støtteberettigede kostnader, vil en støtteintensitet på 10 prosent tilsi at prosjektet kun kan motta 5 millioner kroner i støtte. Andre støtteberettigede kostnader kan i utgangspunktet dekkes av en annen type støtte.

Oversikten i det følgende er ikke uttømmende. Det er for eksempel mulig at man kan få godkjent støtte til en beredskapsfasilitet eller et lite produksjonsanlegg direkte i medhold av unntakene i EØS-avtalen, men vi anser det på nåværende tidspunkt som relativt usannsynlig. Tilsvarende er det ikke utenkelig at Norge i fremtiden kunne deltatt i et stort, grenseoverskridende antibiotikaprojekt og støttet «*sin del*» etter reglene for «*important projects of common european interest*» («IPCEI»)¹¹⁴. Ifølge nylig vedtatte retningslinjer vil det blant annet kreve at fire land deltar i ICPEI, og at deltakelsen må være åpen for alle.¹¹⁵ Vi vil komme tilbake til dette under vurderingen av trinn 3.

2.5 Tjenester av allmenn økonomisk betydning

Et av de mulige unntakene er knyttet til støtte for tjenester av allmenn økonomisk betydning («services of general economic interest» eller «SGEI»). EØS-avtalen artikkel 59(2) lyder som følger:

«Foretak som er blitt tillagt oppgaven å utføre tjenester av almen økonomisk betydning, eller som har karakter av et fiskalt monopol, skal være undergitt reglene i denne avtale, fremfor alt konkurranse-reglene, i den utstrekning anvendelsen av disse regler ikke rettslig eller faktisk hindrer dem i å utføre de særlige oppgaver som er tillagt dem. Utviklingen av samhandelen må ikke påvirkes i et omfang som strider mot avtalepartenes interesser.»

Bestemmelsen er i praksis fra EU- og EFTA-domstolen forstått slik at kompensasjon til foretak som er pålagt å yte tjenester av allmenn økonomisk betydning ikke vil være i strid med EØS-avtalens statsstøtteregler. Vilårene for unntak er at støtten må være nødvendig for å utføre tjenestene, og at utviklingen av samhandelen ikke påvirkes i strid med avtalepartenes interesser. Kommisjonen og ESA har også lagt dette til grunn i sin praksis, og har vedtatt retningslinjer for anvendelsen av bestemmelsen. Generelt er adgangen til å yte kompensasjon for offentlig tjenesteytelse relativt vid, så lenge man sørger for å unngå at støttemottaker overkompenseres i forhold til de konkrete kostnader selskapet pådras som følge av tjenesteytelsen, med tillegg av en rimelig fortjeneste.

¹¹⁴ En helse-relatert IPCEI er diskutert på nåværende tidspunkt. Vi har ikke undersøkt om prosjektet kan inngå i en slik IPCEI, men anser sannsynligheten for dette i utgangspunktet som lav (IPCEIs er som regel innovasjonstunge).

¹¹⁵ https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.C_.2021.528.01.0010.01.ENG&toc=OJ%3AC%3A2021%3A528%3AATOC

Det er flere spørsmål som må tas stilling til ved vurderingen av tiltakene under dette unntaket. Det vil være sentralt å vurdere om de tjenestene som det ytes støtte til under ordningen kvalifiserer som tjenester av allmenn økonomisk betydning.

En tjeneste av allmenn økonomisk betydning er en tjeneste som er særlig viktig for befolkningen, og som ellers ikke ville blitt levert tilfredsstillende av markedet, eksempelvis hva gjelder omfang, pris eller kvalitet. For å møte disse behovene kan myndighetene pålegge foretak å yte denne typen tjenester av allmenn økonomisk betydning.

Hvilke tjenester som konkret kan aksepteres å være av allmenn økonomisk betydning, er i stor grad opp til den enkelte EØS-stat. Kjernen i vurderingen knytter seg til markedet. Er tjenesten som ytes en alminnelig næringsaktivitet, eller ville tjenesteyteren i det konkrete tilfellet tilbudt denne uten tilskuddet til ønsket omfang, pris eller kvalitet, kan tjenesten ikke karakteriseres som en tjeneste av allmenn økonomisk betydning.

Det er alminnelig anerkjent at statene har en vid skjønnsmargin når det gjelder å fastsette hvilke tjenester de mener har allmenn økonomisk betydning og hvordan disse skal defineres. Kun dersom det foreligger sektorlovgivning på området, eller ESA finner at staten har foretatt en åpenbart uriktig vurdering («manifest error of assessment»), vil det være grunnlag for å kunne sette vurderingen til side. I ESAs gjeldende retningslinjer knyttet til EØS-avtalen artikkel 59(2), heter det således følgende:

«(46) In the absence of specific EEA rules defining the scope for the existence of an SGEI [Service of General Economic Interest], EFTA States have a wide margin of discretion in defining a given service as an SGEI and in granting compensation to the service provider. The Authority's competence in this respect is limited to checking whether the EFTA State has made a manifest error when defining the service as an SGEI and to assessing any state aid involved in the compensation. Where specific EEA rules exist, the EFTA States' discretion is further bound by those rules, without prejudice to the Authority's duty to carry out an assessment of whether the SGEI has been correctly defined for the purpose of state aid control».

Det skal derfor mye til for at statens vurdering av hva som skal utgjøre en tjeneste av allmenn økonomisk betydning skal bli satt til side, forutsatt at tjenesten ikke kan leveres av markedet og det ikke er vedtatt sekundærlovgivning på området som begrenser statens skjønnsfrihet.

Tjenester av allmenn økonomisk betydning har tradisjonelt omhandlet tjenester som ytes til befolkningen, og som kommer befolkningen som sådan direkte til gode. Kommisjonen har lagt til grunn at en tjeneste – for å karakteriseres som en tjeneste av allmenn økonomisk betydning – genuint må tjene en samfunnsmessig interesse.

Tjenester av allmenn økonomisk betydning er i praksis blitt brukt for å øke forsyningssikkerheten. Eksempelvis har EU-domstolene akseptert SGEI bestående av en kjøpsplikt for spansk kull til mer en markedspris (og tilsvarende kompensasjon) pålagt spanske kraftprodusenter begrunnet i hensynet til forsyningssikkerhet (med strøm)¹¹⁶.

Forsyningssikkerhetshensyn rettferdiggjorde også en rekke støttetiltak (inkludert kjøpsplikt) til gunst av en litauisk LNG-terminal. EU-retten utalte:

“As regards the necessity of the SGEI at issue, it should be noted that, [...], the Commission found, in essence, [...], the Lithuanian authorities had entrusted Litgas with a genuine SGEI, consisting in an obligation to provide a minimum mandatory quantity of LNG to the LNG

¹¹⁶ T-57/11 *Castellnou Energía v Commission*.

terminal, [...], which was necessary to ensure the stable operation of that terminal and security of gas supply in Lithuania. According to the Commission, the mere construction of the LNG terminal did not guarantee security of supply in Lithuania. In order to achieve that objective, it was also necessary to keep the LNG terminal constantly operational. In order to do so, it was necessary to store a certain quantity of LNG in the LNG terminal tanks and to release LNG continually into the natural gas system. According to the Commission, the SGEI at issue guaranteed a regular supply of gas to the LNG terminal in accordance with a fixed timetable during the year, including during periods when gas demand was low, which ensured stable operation of the LNG terminal.

In that regard, it should be noted, first, that, in view of the broad discretion enjoyed by the Member States in defining what they regard as SGEIs, [...], and of the specific situation in Lithuania, characterised by almost total dependence on a single source of gas supply [...], the applicants have not demonstrated that the Commission should have had doubts as to whether the SGEI at issue was genuine and necessary.

It is apparent [...] that the Commission examined alternative options to the SGEI at issue, such as annual capacity bookings and spot bookings. It concluded that they were not appropriate for attaining the objective pursued, that is to say, ensuring the stable operation of the LNG terminal”.¹¹⁷

Som vi vil komme tilbake til, har denne saken etter vårt syn overføringsverdi også til nasjonal produksjon av antibiotika.

Kompensasjon for utførelse av en tjeneste av allmenn økonomisk betydning utgjør ikke statsstøtte dersom de såkalte *Altmark*¹¹⁸-kriteriene er oppfylt:

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

Kommisjonen har publisert en meddelelse hvor den utdyper sin forståelse av vilkårene og gir ytterligere veiledning til når vederlag for tjenester av allmenn økonomisk betydning utgjør statsstøtte i EU-reglens forstand. Av meddelelsen og praksis for øvrig fremgår det at særlig det fjerde vilkåret om parameterne for fastsettelsen av kompensasjonens størrelse, sjelden vil være oppfylt i praksis.

Dersom det fjerde vilkåret ikke er oppfylt, er kompensasjonen å anse som støtte, som i utgangspunktet må notifiseres til, og godkjennes av, ESA før det kan iverksettes. Enkelt forklart må de resterende tre vilkårene være oppfylt for at slik støtte skal godkjennes. Det betyr at metoden for kompensasjonen for en klart definert SGEI må være fastlagt på forhånd, og at kompensasjonen ikke må overstige kostnadene

¹¹⁷ T-193/19, *Achema & Achema Gas Trade v European Commission*, avs. 103-105.

¹¹⁸ Sak C-280/00.

pluss en rimelig fortjeneste. Med andre ord kan altså det offentlige fullfinansiere en tjeneste av allmenn økonomisk betydning.

2.6 Støtte til forskning og innovasjon

Støtte til forskning og innovasjon må oppfylle vilkårene i ESAs retningslinjer for forskning, utvikling og innovasjon («F&U&I»).

¹¹⁹

Følgende typer forskning/utvikling/innovasjon kan være relevante for å motta støtte:

1. *Industriell forskning*: planlagt forskning eller kritisk undersøkelse med sikte på tilegnelse av ny kunnskap og nye ferdigheter for å utvikle nye produkter, prosesser eller tjenester, eller med sikte på en betydelig forbedring av eksisterende produkter, prosesser eller tjenester.
2. *Eksperimentell utvikling*: bruk av eksisterende vitenskapelige og andre relevante kunnskaper og ferdigheter med sikte på å utvikle nye eller forbedrede produkter, prosesser eller tjenester.
3. *Konstruksjon og oppgradering av «forskningsinfrastruktur»*: anlegg, ressurser og tilknyttede tjenester som forskningsmiljøer bruker for å drive forskning på de respektive områdene, herunder vitenskapelig utstyr eller instrumentsett.
4. *Prosessinnovasjon*: gjennomføring av en ny eller vesentlig forbedret produksjons- eller leveringsmetode, herunder vesentlige endringer av teknikker, utstyr eller programvare.

For industriell forskning, eksperimentell utvikling og prosessinnovasjon vil personalkostnader, kostnader knyttet til instrumenter og utstyr, kostnader knyttet til bygninger og land, kostnaden av kontraktsforskning, patenter (kjøpt eller leid) og andre faste kostnader og driftskostnader være støtteberettigede. For konstruksjon og oppgradering av forskningsinfrastruktur vil investeringskostnader til immaterielle og materielle aktiva være det.

Støtteintensitetene (for store foretak) er i utgangspunktet følgende:

- Industriell forskning: 50 prosent, men ved effektivt samarbeid mellom foretak eller mellom foretak og forskningsorganisasjoner eller omfattende spredning av resultater: 65 prosent
- Eksperimentell utvikling: 25 prosent, men ved effektivt samarbeid mellom foretak eller mellom foretak og forskningsorganisasjoner eller ved spredning av resultater: 40 prosent
- Konstruksjon og oppgradering av forskningsinfrastruktur: 50 prosent
- Prosessinnovasjon: 15 prosent

Dersom det påvises at støtten er strengt begrenset til det nødvendigste, kan støtteintensiteten økes på følgende måte:

- Industriell forskning og eksperimentell utvikling: 60 prosent, men ved effektivt samarbeid 70 prosent
- Konstruksjon og oppgradering av forskningsinfrastruktur: 60 prosent

¹¹⁹ *State aid for research and development and innovation*, datert 9. juli 2014, endret ved ESAs beslutning 090/20/COL den 15. juli 2020 ([link](#)). Utkast til nye retningslinjer er nå på høring hos EU-kommisjonen, og er planlagt å skulle vedtas ila. 2021

I tillegg må blant annet følgende viktige vilkår være oppfylt:

- Behov for statlig inngrep: det må vises til hvilken markedssvikt støtten gis for å forbedre, og at markedet selv ikke vil rette opp i ubalansen.
- Egnethet/nødvendighet: Det må vurderes om støtte er det mest egnede virkemiddelet for å øke forskning, utvikling og innovasjonsaktiviteter eller om det finnes andre, mindre konkurransevidende virkemidler.
- Insentiveffekt: støtten må endre støttemottakers adferd slik at mottaker deltar i nye, flere eller andre typer aktiviteter enn det han ville gjort uten støtte.
- Unngåelse av utilbørlig negative virkninger på konkurransen og samhandelen

Det foregående viser at det i utgangspunktet er ganske stort handlingsrom dersom staten ønsker å støtte et foretaks forskningsprosjekt. Det vil likevel kreves et betydelig privat bidrag, som blir større jo nærmere forskningsprosjektet kommer kommersialisering og produksjon.

2.7 Regionalstøtte

Formålet med regionalstøtte¹²⁰ er å bidra til positiv økonomisk utvikling og sysselsetting i områder med særlige utfordringer knyttet til lav befolkningstetthet. Nye regionalstøtteretningslinjer har nylig blitt vedtatt av EU-kommisjonen og trådte i kraft 1. januar 2022.¹²¹

Norske regioner omfattet av retningslinjene er angitt i ESAs beslutning nr. 276/21/COL¹²². Disse omfatter bl.a. hele Troms og Finnmark, og hele Nordland, samt mange kommuner i landet for øvrig med liten/spredt befolkning.

Støtteberettigede kostnader for regional investeringsstøtte er investeringskostnader i materielle og immaterielle eiendeler, eller de estimerte lønnskostnadene som oppstår ved jobbskaping som følge av investeringen, beregnet over to år, eller en kombinasjon av de to nevnte kostnadene, men totalt sett ikke mer enn den høyeste kostnadsposten av de to.

Vedrørende støtteintensitet har retningslinjene følgende mekanisme: Mellom 10-20 prosent for opptil 50 millioner euro for støtteberettigede kostnader, deretter mellom 5-10 prosent for støtteberettigede kostnader mellom 50 til 100 millioner euro, og mellom 3,4-6,8 prosent for støtteberettigede kostnader som overstiger 100 millioner euro. Det må i tillegg vises at støttebeløpet er nødvendig (overstiger f.eks. ikke internt avkastningskrav vanligvis krevd av foretaket som mottar støtte).

Som for forsknings- og innovasjonsstøtte må andre viktige vilkår være oppfylt for at støtte skal være lovlig, og det er særlig kravet til insentiveffekt som kan være vanskelig å oppfylle i praksis. Dette fordi det må vises at støttemottakeren hadde utført aktiviteten på en mer begrenset eller på en annen måte, eller med en annen plassering i fravær av støtten.

Selv om handlingsrommet er begrenset, er regionalstøtte etter vårt syn det mest relevante instrumentet for å støtte industriell produksjon, inkludert produksjon av antibiotika.

¹²⁰ *Guidelines on regional state aid for 2014-2020*, datert 23. september 2013, endret ved ESAs beslutninger 302/14/COL og 090/20/COL ([link](#)).

¹²¹ *Guidelines on regional state aid (2021/C 153/01)*, datert 29. april 2021 ([link](#)).

¹²² ESAs beslutning nr. 276/21/COL av 8. desember 2021 om det norske regionalstøttekartet 2022-2027 ([link](#)).

3. ANSKAFFELSESRETTLIG RAMMEVERK

3.1 Generelt om regelverket og problemstillingene

I medhold av forskrift om offentlige anskaffelser av 12. august 2016 nr. 974 skal nærmere bestemte offentlige oppdragsgivere følge formelle prosedyrer for innkjøp, inkludert innkjøp av legemidler. Dette er regler som ikke gis anvendelse på private selskaper, som er gitt autonomi med hensyn til hvordan deres innkjøpsprosesser gjennomføres. Antibiotika benyttes både i og utenfor sykehus, og deler av innkjøpet vil derfor foretas av foretak som ikke er underlagt anskaffelsesregelverket. Betydningen av dette redegjøres det nærmere for under punkt 4.

Fordi et stort volum av antibiotikaen som forbrukes i Norge kjøpes inn av offentlige oppdragsgivere har det vært stilt spørsmål ved om offentlige oppdragsgivere, slik som f.eks. Sykehusinnkjøp HF, kan foreta kjøp direkte fra et statlig eid produksjonsselskap. Sykehusinnkjøp vil være pliktsubjekt i henhold til forskrift om offentlige anskaffelser og må derfor, som et utgangspunkt, følge anskaffelsesregelverket, jf. FOA § 1-2(1). Det gjelder et generelt krav til likebehandling i anskaffelsesretten, som forbyr oppdragsgiver fra å tildele kontrakt til en bestemt leverandør uten forutgående kunngjøring, jf. anskaffelsesloven § 4.

Oppdragsgiver kan kun unntaksvis gjennomføre en anskaffelse uten konkurranse, såkalt direkteanskaffelse. Det vil gå for langt å redegjøre for hvert enkelt unntak, men det vises blant annet til at det vil være adgang til å foreta en direkteanskaffelse hvor det ikke er tid til å gjennomføre en konkurranse i tråd med forskriftens frister, jf. anskaffelsesforskriften § 13-4 bokstav a. Unntaket skal tolkes strengt, men det kan brukes for eksempel der det er tvingende nødvendig å anskaffe direkte fra en leverandør fordi enhver forsinkelse kan være til skade for menneskers liv og helse. EU-domstolen har tidligere konkludert med at unntaket ikke kommer til anvendelse på en situasjon hvor oppdragsgiver kun ønsker å sikre levering, men hvor det ikke har oppstått en reell mangel på de aktuelle medisinene, jf. C-328/92 (Farmaindustria).

Kjøp av antibiotika eller produksjonskapasitet vil under normale omstendigheter ikke omfattes av unntaksbestemmelsene og det gjelder for disse tilfellene et ordinært krav til konkurranse. Det er likevel et spørsmål om offentlige oppdragsgivere kan gjennomføre en anskaffelse av antibiotika eller produksjonskapasitet hvor krav til norsk produksjonssted er en forutsetning for kontrakten. Fordi spørsmålet fordrer en særskilt vurdering i foreliggende sak, er det redegjort nærmere for de rettslige problemstillingene under.

Det understrekes videre at dersom staten etablerer og finansierer et selskap som skal stå for produksjon av antibiotika, vil trolig også dette selskapet bli underlagt anskaffelsesregelverket. Dette kan tenkes å endres over tid, dersom selskapets offentlige finansiering fases ut og selskapet opptrer på mer kommersielle vilkår. Dette får imidlertid ikke betydning for hvem selskapet kan forestå salg til og er derfor ikke behandlet nærmere i det følgende.

3.2 Offentlige oppdragsgiveres adgang til å kjøpe norskprodusert antibiotika eller norsk produksjonskapasitets

Dersom offentlige oppdragsgivere skal kjøpe norskprodusert antibiotika eller produksjonskapasitet i Norge må dette oppstilles som et krav i anskaffelsen. Det følger av anskaffelsesloven at offentlige

oppdragsgivere skal opptre i samsvar med prinsippet om likebehandling, jf. § 4. Likebehandlingsprinsippet dekker både diskriminering på grunnlag av nasjonalitet og usaklig forskjellsbehandling på annet grunnlag. Prinsippet om ikke-diskriminering er et av de grunnleggende EU/EØS-rettslige prinsippene og innebærer at det ikke skal diskrimineres mellom leverandører på bakgrunn av nasjonalitet. Forbudet mot diskriminering innebærer at en oppdragsgiver ikke kan fastsette krav eller kriterier, eller foreta handlinger eller unnlater, som gjør at utenlandske leverandører diskrimineres og/eller at norske leverandører favoriseres. Krav om at varer må ha en bestemt opprinnelse er et klassisk eksempel på et indirekte diskriminerende tiltak. Kravet er ikke knyttet til leverandørselskapets nasjonalitet, men kan likevel langt enklere oppfylles av nasjonale virksomheter enn av utenlandske virksomheter. Både direkte diskriminering og indirekte diskriminering er forbudt. Eksempelvis konkluderte EU-domstolen i sak C-243/89 (Storebælt) med at det var ulovlig av oppdragsgiveren å stille krav om at leverandørene i størst mulig utstrekning skulle benytte danske materialer og dansk arbeidskraft.¹²³

Til tross for forbudet mot diskriminering, kan det likevel være tillatt å foreta handlinger som i utgangspunktet kan fremstå som et brudd på prinsippet, dersom det lar seg begrunne i unntaket fra de fire friheter. De fire friheter er en hyppig brukt fellesbetegnelse på prinsippene i Traktaten om den europeiske unions virkemåte («TEUV») om fri bevegelse av varer, tjenester, personer og kapital. Reglene er for alle praktiske formål like i TEUV og EØS-avtalen, hvorav Norge er forpliktet av sistnevnte.

Reglene innebærer kort fortalt at det ikke skal være noen unødvendige restriksjoner på utvekslingen av varer, tjenester, personer, kapital, eller etableringsfriheten. Reglene består av generelle forbudsbestemmelser med tilhørende unntak. Som det vil redegjøres for nærmere i det følgende kan ikke det offentlige gjennom en anbudskonkurranse oppstille krav som er i strid med de fire friheter. Lovligheten av et krav om produktenes eller tjenestenes nasjonalitet vil derfor måtte vurderes opp mot nevnte regler. Dersom et krav til nasjonalitet anses for å være i strid med en av de fire frihetene, må et slikt krav kunne begrunnes.

I det følgende redegjøres det først nærmere for forholdet mellom de fire friheter og anskaffelsesregelverket. En nærmere vurdering knyttet til foreliggende sak er inntatt under punkt 5.2.4.

3.3 Forholdet mellom de fire friheter og anskaffelsesregelverket

Forholdet mellom anskaffelsesregelverket og de alminnelige reglene for de fire friheter fremstår som noe uklart. I norsk rett er ikke forholdet eksplisitt regulert hverken i lov eller forskrift om offentlige anskaffelser. I teorien er det lagt til grunn at reglene virker side om side. I Sejersted m.fl., *EØS-rett* (2011) s. 622 står det:

«Anskaffelsesregelverket henger nøye sammen med reglene i EØS-avtalens hoveddel. For det første kan anskaffelsesregelverket langt på vei ses som en operasjonalisering av de prinsipper som ligger i reglene om de fire friheter. [...] For det annet må anskaffelsesregelverket suppleres med de regler som følger av bestemmelser i EØS-avtalens hoveddel. Dette er særlig tydelig der kontrakt skal tildeles på grunnlag av det tilbud som økonomisk sett er det mest fordelaktige. De momenter som inngår i vurderingen av dette må tilfredsstille de krav som følger av blant annet prinsippene om fri bevegelse for varer og tjenester.»

¹²³ Andre eksempler er EFTA-domstolens avgjørelse i sak 5/98 og EU-domstolens sak 45/87, som begge omtales nærmere under punkt **Feil! Fant ikke referanseilden..**

Tilsvarende står det i Dragsten, *Offentlige anskaffelser* (2013) s. 185:

«Utgangspunktet er at oppdragsgiver ikke kan fastsette krav som vil være i strid med EØS-avtalens grunnleggende friheter».

Teorien legger til grunn at anskaffelsesregelverket er et utslag av de alminnelige prinsippene om de fire friheter, og at reglene virker side om side. Det foregående gir imidlertid ikke svar på hvilket regelverk som løser ulike brudd på EØS-retten. Imidlertid finnes det noe rettspraksis som kan gi veiledning.

En avgjørelse som er egnet til å illustrere problemstillingen er EU-domstolens avgjørelse i sak C-234/03 (Contse). Saken gjaldt i korte trekk en anbudsrunde i Spania hvor spanske myndigheter hadde stilt krav i konkurransegrunnlaget om at leverandøren måtte råde over offentlig tilgjengelige forretningslokaler på stedet hvor tjenesten skulle utføres. Videre var det fastsatt at leverandøren ville få tilleggspoeng dersom leverandøren eide fabrikk for oksygenproduksjon og flaskefabrikk innenfor en radius av 1000 kilometer fra det aktuelle stedet.

Når det gjaldt forholdet mellom anskaffelsesreglene og de fire friheter uttaler EU-domstolen i premiss 49:

«Endvidere bemærkes, at vurderingskriterierne som enhver national foranstaltning skal overholde princippet om forbud mod forskelsbehandling, således som dette kan udledes af traktatens bestemmelser om fri udveksling af tjenesteydelser, og at begrænsningerne heri skal opfylde de fire betingelser, der er opstillet i den i denne doms præmis 25 citerede retspraksis.»

Domstolen legger til grunn at statlige organer må overholde de alminnelige reglene om de fire friheter. Motsetningsvis følger det, etter vår oppfatning, av dette at medlemsstatene ikke er forpliktet til å gå lenger enn det reglene om de fire friheter krever. Med andre ord blir vurderingstemaet for om restriksjonen er legitim i lys av EØS-retten lik etter anskaffelsesregelverket og de alminnelige regler for de fire friheter.

Videre viste EU-domstolen til at det forelå en restriksjon på tjenestefriheten, blant annet på grunnlag av at kravene enklere kunne oppfylles av spanske leverandører. I avsnitt 60 uttaler domstolen:

«Som det blev præciseret i denne doms præmis 37, gælder det, at hvis de nationale retsinstanser finder, at et kriterium i praksis nemmere kan opfyldes af de spanske erhvervsdrivende end af dem, der er etableret i en anden medlemsstat, tilsidesætter kriteriet princippet om, at den nationale foranstaltning skal finde anvendelse uden forskelsbehandling [...].»

I saken fant EU-domstolen videre at leveringssikkerhet var et allment hensyn som kunne begrunne restriksjonen. Restriksjonen var likevel ikke egnet eller nødvendig fordi den kunne nås med mindre inngripende midler (nødvendighetstesten). EU-domstolen fant derfor at anbudsrunden hadde foregått i strid med reglene om etableringsfrihet.

Generaladvokatens uttalelse i sak C-507/03 inneholder også en rekke sentrale uttalelser for i hvilke tilfeller regelverket om de fire friheter kommer til anvendelse. Uttalelsen inneholder en lengre redegjørelse for EU-domstolens praksis om forholdet mellom de fire friheter og anskaffelsesregelverket:

«Den foreliggende sag vedrører ikke den – i hvert fald i princippet – afklarede problemstilling, at primærretten finder anvendelse uden for udbudsdirektivernes anvendelsesområde. Ifølge Domstolens praksis finder primærrettlige bestemmelser nemlig anvendelse, når aftalen ikke er omfattet af nogen af direktiverne. Men i den foreliggende sag drejer det sig om, hvorvidt primærrettlige bestemmelser også gælder for forhold, der falder ind under direktiverne.»

Imidlertid er heller ikke dette juridiske problem helt nyt. Der skal her mindes om Domstolens praksis, hvorefter primærretlige bestemmelser, navnlig de grundlæggende friheder, også finder anvendelse på sådanne indkøb, som er omfattet af udbudsdirektiverne.

[...]

Det kan altså konstateres, at princippet om, at den primære ret også finder anvendelse på sådanne udbud, som henhører under udbudsdirektiverne, er blevet bekræftet af Domstolen. Men det skal undersøges, hvor langt dette princip rækker. Således bortfalder anvendelsen af den primære ret ifølge det princip, der præger forholdet mellem primær ret og afledt ret, i det omfang sagens omstændigheder reguleres endeligt ved bestemmelser i den afledte ret. Der er altså sat fællesskabsretlige grænser for en supplerende anvendelse af den primære ret.»¹²⁴

Både Generaladvokatens uttalelse og EU-domstolens avgjørelse legger til grunn at de alminnelige reglene om de fire friheter kommer til anvendelse for anskaffelser som er omfattet av anskaffelsesregelverket. Anskaffelsesregelverket kan sees på som en operasjonalisering av de grunnleggende friheter i EØS-avtalen, og derfor må underkaste seg disse.

Basert på ovenstående, er vår oppfatning at i de tilfeller hvor anskaffelsesregelverket ikke eksplisitt løser de juridiske spørsmålene, må vurderingen foretas etter de alminnelige reglene om de fire friheter. Hverken anskaffelsesdirektivet, lov eller forskrift om offentlige anskaffelser inneholder noen eksplisitt regulering av adgangen til å stille indirekte diskriminerende krav i anskaffelsesprosesser. Vurderingen av et krav om levering av norskprodusert antibiotika eller norsk produksjonskapasitet til offentlige oppdragsgivere må derfor foretas i lys av de fire friheter. Dette vil gjelde for samtlige trinn hvor det er forutsatt at en offentlig oppdragsgiver skal foreta kjøp enten direkte eller indirekte fra produksjonsselskapet. Samme vurdering vil også måtte foretas dersom det skal kjøpes produksjonskapasitet.

4. BETYDNINGEN AV EIERSKAP OG SELSKAPSFORM

Før vi vurderer de ulike trinnene fra et anskaffelses- og statsstøtterettslig perspektiv, vil vi knytte noen overordnede kommentarer til betydningen av offentlig eller privat eierskap og selskapsform for vurderingen.

Selskapsformen har ingen betydning for verken den anskaffelses- eller statsstøtterettslige vurderingen av modellen.

Angående statsstøtterett kan det eksempelvis vises til ESAs Guidelines on the Notion of State Aid («NoA») som klargjør dette i avsnitt 8: *“the status of the entity under national law is not decisive. For example, an entity that is classified as an association or a sports club under national law may nevertheless have to be regarded as an undertaking within the meaning of Article 107(1) of the Treaty. The same applies to an entity that is formally part of the public administration. The only relevant criterion is whether it carries out an economic activity.”*¹²⁵

¹²⁴ Uttalelsens avsnitt 40-50.

¹²⁵ NoA er tilgjengelig på følgende lenke: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:E2017C0003&from=EN>

Videre stadfester EØS-avtalen artikkel 125 at avtalen ikke berører «*avtalepartenes regler om eiendomsretten*». I prinsippet innebærer artikkel 125 et likebehandlingsprinsipp – det offentlige som investor og eier kan verken straffes eller begunstiges.

Fra et anskaffelsesrettslig perspektiv kan privat eierskap til produksjonsfasilitetene ha betydning for om reglene om egenregi eller utvidet egenregi kommer til anvendelse. Dette forutsetter imidlertid at foretaket ikke leverer tjenester til tredjeparter i noen særlig utstrekning. Slik vi ser det, vil unntaket uansett ikke være relevant i foreliggende sak, som følge av at det beskrives omfattende salg av legemidler og kontraktsproduksjon til tredjeparter.

For vår vurdering har det altså ingen betydning om anlegget vil være privat eller offentlig eid, eller hvilken selskapsform man benytter seg av.

Avslutningsvis nevner vi også at det i utgangspunktet er uten relevans om anlegget har en målsetning om profitt.¹²⁶ Når det er sagt vi tilstedeværelse av rent kommersielle aktiviteter i trinn 1 og 2 kunne ramme muligheten til å hjemle den offentlige finansieringen under SGEI-regelverket, som vi vil anbefale nedenfor. Siden lignende problemstillinger er vurdert under trinn 3, anser vi det ikke som hensiktsmessig å foreta en separat vurdering av dette for trinn 1 og 2.

5. TRINN 1

5.1 Overordnet

Trinn 1 innebærer innkjøp av enkelte kritiske virkestoffer i bulk for optimal langtidstidslagring fra leverandører i Europa og Asia. I tillegg etableres det mindre produksjonsanlegg for produksjon av ferdige formuleringer, et kvalitet/analyse-laboratorium for legemiddelprodukter og virkestoffer, og et virkestofflager for antibiotika og eventuelle andre kritiske virkestoff. Videre gjennomføres det utviklingsprosjekter i samarbeid med universitet og instituttsektoren fullfinansiert av det offentlige.

Forutsetningsvis vil anlegget samt laboratorium og virkestofflager ha behov for offentlig investeringsstøtte, og muligens også driftstøtte. I tillegg må det sørges for at antibiotikaen som produseres blir kjøpt, og da fortrinnsvis av norske helseaktører innenfor primær- og spesialisthelsetjenesten.

Som et alternativ til etablering av offentlig eid produksjonskapasitet, kan man tenke seg at norske myndigheter kjøper den samme produksjonskapasiteten fra et allerede etablert norsk anlegg. I det følgende er betydningen av at det kjøpes produksjonskapasitet, heller enn at det etableres et offentlig eid anlegg, forsøkt reflektert der hvor dette er rettslig relevant.

5.2 Anskaffelsesrettslig vurdering

5.2.1 Nærmere om de enkelte salgskanalene i trinn 1 ved et offentlig eid produksjonsanlegg og forholdet til anskaffelsesregelverket

I trinn 1 er det primære formålet oppgitt til å være styrking av Norges beredskap med hensyn til tilgang på antibiotika. Det er beskrevet fire kanaler for distribusjon av den produserte antibiotikaen. Hvorvidt

¹²⁶ Jf. NoA avsnitt 9: “*The application of the State aid rules does not depend on whether the entity is set up to generate profits. Non-profit entities can also offer goods and services on a market.*”

det anskaffelsesrettslige rammeverket vil påvirke slikt salg vil avhenge av hvem som er mottaker, noe som gjennomgås i det følgende.

1. *Produksjon til beredskapslager*

Dersom anlegget produserer antibiotika for oppbevaring i beredskapsøyemed, vil det være relevant hvem som skal stå for lagerholdet. Dersom produsenten selv opparbeider et beredskapslager, synes dette ikke å reise særlige anskaffelsesrettslige problemstillinger, fordi det ikke foretas et salg. Et beredskapslager som finansieres gjennom et offentlig innkjøp vil derimot kunne reise anskaffelsesrettslige problemstillinger, og være problematisk, noe som fremholdes under drøftelsen av Norges EØS-rettslige forpliktelser, se punkt 5.2.4.

2. *Kontraktproduksjon*

Anlegget skal kunne produsere antibiotika også gjennom kontraktproduksjon. På denne måten er anlegget forutsatt å kunne få inntekt fra annen virksomhet enn egenproduksjon. Forutsetningen er, slik vi forstår det, at kontraktproduksjonen vil knytte seg til virksomheter som har markedsføringstillatelse for antibiotika. Dette er private foretak, som ikke er bundet av anskaffelsesregelverket. Kontraktproduksjon vil derfor kunne etableres direkte med de selskapene som måtte ønske å kjøpe en slik tjeneste.

3. *Globale innkjøpsorganisasjoner (UNICEF, UNOPS mv.)*

Globale innkjøpsorganisasjoner er, på lik linje med private foretak, ikke underlagt det norske anskaffelsesregelverket. Avhengig av hvilken innkjøpsorganisasjon det er tale om å forestå salg til vil imidlertid disse kunne ha egne regler for innkjøp. Eksempelvis vil alle FN organisasjoner ha et felles anskaffelsesregelverk som de respektive organisasjonene er bundet av.¹²⁷

4. *Produksjon til udekket behov*

Den fjerde kategorien som er identifisert for trinn 1 er produksjon til udekket behov. Dette innebærer produksjon av både smalspektrale og bredspektrale penicilliner. Hensikten med anlegget er primært å styrke legemiddelberedskap og forsyning til norske pasienter. Anlegget skal kunne produsere penicilliner ved langvarige mangler når tilsvarende markedsført produkt ikke kan skaffes.

Fra et anskaffelsesperspektiv må det igjen skilles mellom de situasjoner hvor det foretas innkjøp av offentlige oppdragsgivere underlagt anskaffelsesregelverket, til motsetning fra innkjøp foretatt av private grossister eller foreskrivning av legemidler på resept. Legemidler som er foreskrevet på resept omfattes ikke av anskaffelsesregelverket. Det er således kun hvor det offentlige har inngått avtale om kjøp av bestemte legemidler at regelverket kommer til anvendelse. Dette har også den konsekvens at legemiddelgrossistene står fritt med hensyn til hvordan innkjøpene foretas. Grossistenes forpliktelse til å kjøpe inn legemidler fra et norsk produksjonsselskap vil derfor avhenge av deres rettslige forpliktelser i henhold til den enhver tid gjeldende lovgivningen. Det faller utenfor dette notatets formål å redegjøre nærmere for nevnte reguleringer.

Spesialisthelsetjenesten foretar per i dag innkjøp direkte fra grossist, mens primærhelsetjenesten først og fremst har avtaler direkte med apotek, men også dette med enkelte unntak.

¹²⁷ FNs manual for innkjøp er tilgjengelig på følgende nettside: <https://www.un.org/Depts/ptd/about-us/procurement-manual>

Spørsmålet som er relevant å vurdere er om det offentlige ved kjøp av antibiotika for eget bruk kan stille krav om norsk produksjon. Dette beror på en vurdering av om det vil være i tråd med EØS-avtalens regler om de fire friheter å stille et slikt krav, se drøftelse i punkt 5.2.3.

5.2.2 Kort om adgangen til å kjøpe produksjonskapasitet fra et norsk produksjonsanlegg

Som et alternativt til at det etableres et produksjonsanlegg, som forestår produksjon og salg av legemidler, har det blitt beskrevet at det kan være aktuelt å kjøpe produksjonskapasiteten fra et eksisterende anlegg. Forutsetningen er at anlegget skal stille til rådighet kapasitet for produksjon av antibiotika i situasjoner med mangler. Det er videre en forutsetning at anlegget skal være etablert i Norge.

For at staten skal kunne inngå avtale om kjøp av slik kapasitet forutsettes det at anskaffelsesregelverket følges. Det innebærer at det vil måtte kunngjøres en konkurranse med sikte på å inngå kontrakt. Spørsmålet som må avklares er om det vil være rettslig adgang til å stille krav om at produksjonskapasiteten er etablert i Norge. Dette beror på en vurdering av om det vil være i tråd med EØS-avtalen å stille et slikt krav, noe som altså blir lik den lovlighetsvurderingen som må foretas knyttet til et krav om norskprodusert antibiotika, se nærmere drøftelse i punkt 5.2.3.

5.2.3 EØS-rettslig handlingsrom for krav om norskprodusert antibiotika eller norsk produksjonskapasitet ved offentlige innkjøp

Det følger av EØS-avtalen artikkel 8 et generelt forbud mot restriksjoner på varehandelen:

«I samsvar med bestemmelsene i denne avtale skal det innføres fritt varebytte mellom avtalepartene.»

Artikkel 8 fastslår prinsippet om det frie varebyttet, mens artikkel 11 forbyr kvantitative importrestriksjoner og alle tiltak med tilsvarende virkning.

Kravet om norskprodusert antibiotika eller norsk produksjonskapasitet er ikke i seg selv et hinder for at leverandørselskapet kan etablere seg i Norge, i og med at utenlandske selskaper står fritt til å etablere eller leie slik produksjonskapasitet. Derimot er krav om at leverandørselskapet sikrer at produksjonen foregår i Norge i utgangspunktet i strid med reglene om fri flyt av varer, fordi selskapene blir pålagt et diskriminerende krav i forbindelse med sin vareleveranse.

EU-domstolen har lagt til grunn det samme i sak 45/87, hvor irske myndigheter hadde stilt krav om at rørledningene som skulle leveres måtte oppfylle nasjonale krav, jf. avsnitt 17 flg. De tekniske kravene var utformet på en slik måte at leverandører fra andre medlemsland ikke kunne tilby produkter som tilfredsstilte oppdragsgivers funksjonsbehov. I denne sammenhengen uttaler EU-domstolen at vurderingen er om kravet er i overensstemmelse med reglene om fritt varebytte.

I EFTA-domstolens avgjørelse E-5/98 uttalte domstolen at et krav om at takelementene som skulle leveres i anbudskonkurransen måtte være produsert på Island måtte anses for å være en restriksjon i medhold av EØS-avtalen artikkel 11.

Etter vår vurdering er det derfor åpenbart at en offentlig anskaffelse, som stiller krav til norsk produksjon, vil utgjøre en restriksjon på varefriheten etter EØS-avtalen artikkel 11. Vi finner derfor ikke grunn til å gå noe nærmere inn på restriksjonsvurderingen. Utgangspunktet for den videre vurderingen

er derfor om et krav om levering av norskprodusert antibiotika ikke kan benyttes. Det finnes imidlertid unntak fra forbudet hvor viktige samfunnsmessige hensyn tilsier det.

5.2.4 Mulig unntak fra reglene om fri flyt av varer

(a) Overordnet

Unntak fra direkte diskriminerende tiltak er bare tillatt dersom tiltaket kan hjemles i de traktatfestede unntaksreglene, jf. EØS-avtalen artikkel 13. EØS-avtalens artikkel 13 lyder:

«Bestemmelsene i artikkel 11 og 12 skal ikke være til hinder for forbud eller restriksjoner på import, eksport eller transitt som er begrunnet ut fra hensynet til offentlig moral, orden og sikkerhet, vernet om menneskers og dyrs liv og helse, plantelivet, nasjonale skatter av kunstnerisk, historisk eller arkeologisk verdi eller den industrielle eller kommersielle eiendomsrett. Slike forbud eller restriksjoner må dog ikke kunne brukes til vilkårlig forskjellsbehandling eller være en skjult hindring på handelen mellom avtalepartene.»

Tiltak som er restriksjoner eller indirekte diskriminerende kan i tillegg til de traktatfestede unntaksreglene også begrunnes i det som omtales som «*allmenne hensyn*». Disse hensynene er skapt av EU-domstolen, og det er ikke mulig å gi en uttømmende liste. Videre er det ikke tilstrekkelig at tiltaket kan begrunnes i en unntaksregel. Hensynet som unntaksregelen skal ivareta må for det første være *legitim*. I tillegg må tiltakene som iverksettes være *egnede og nødvendige*. Dette omtales gjerne som proporsjonalitetsprinsippet. Egnethetskravet innebærer at statene ikke kan legge seg på et høyere beskyttelsesnivå enn det som er egnet for å oppnå det aktuelle målet. Egnethetsvurderingen blir sjelden prøvd i rettspraksis. Nødvendighetskravet innebærer at statene ikke kan anvende tiltaket dersom målet kan nås med mindre inngripende midler.

(b) Legitimitetsvurderingen

Slik vi ser det er det unntaksregelen om *menneskers liv og helse* som er aktuell i dette tilfellet. Beskyttelse av folkehelsen anerkjennes i artikkel 13 som et mulig grunnlag for unntak fra prinsippene om fri bevegelighet for varer. EFTA-domstolen har konsekvent lagt til grunn at artikkel 13 må tolkes snevert, ettersom de utgjør unntak fra det grunnleggende utgangspunkt om at alle hindringer for den frie bevegelighet av varer mellom EØS-statene må fjernes.¹²⁸ Samtidig har EFTA-domstolen uttalt at det er opp til medlemsstatene å fastlegge hvilket beskyttelsesnivå man ønsker.¹²⁹

Det er vanskelig å si noe generelt om hvilke tiltak som kan begrunnes i menneskers liv og helse. I EFTA-domstolens avgjørelse E-5/98, som gjaldt krav til islandskproduserte takplater, konkluderte domstolen med at et slikt krav ikke kunne begrunnes med menneskers liv og helse. EFTA-domstolen viste til at islandske myndigheter ikke hadde vist til at det var en helserisiko ved bruk av takplater produsert i Norge.

I EU-domstolen sak C-324/93 drøftes imidlertid spørsmålet om det var adgang til å forby import av diacetylmorfin fra Nederland til Storbritannia, «*med den begrundelse, at import af narkotiske midler fra en anden medlemsstat ville udgøre en eksistenstrussel for den eneste producent med tilladelse til at*

¹²⁸ Eksempelvis sakene E-1/94 (Restamark) avsnitt 56 og E-5/96 (Nille) avsnitt 33

¹²⁹ Eksempelvis sak E-16/10.

fremstille disse midler i medlemsstaten og innebære risici for forsyningssikkerheden med hensyn til diacetylmorfin til medisinske formål», jf. avsnitt 34.

EU-domstolen gir følgende svar på problemstillingen i avsnitt 35 flg.:

«Det bemærkes, at traktatens artikel 36 giver medlemsstaterne mulighed for at opretholde eller træffe foranstaltninger, der indebærer et forbud mod eller en begrænsning af samhandelen, dels, når de er begrundet i bl.a. hensynet til den offentlige sædelighed, den offentlige orden, den offentlige sikkerhed og beskyttelse af menneskers liv og sundhed, dels, når de ikke udgør et middel til vilkårlig forskelsbehandling eller en skjult begrænsning af samhandelen inden for Fællesskabet.

Ifølge Domstolens praksis vedrører denne bestemmelse foranstaltninger af ikke økonomisk art [...]. En foranstaltning, der begrænser samhandelen inden for Fællesskabet, kan derfor ikke begrundes i en medlemsstats ønsker om at sikre en virksomheds fortsatte eksistens.

Derimod kan behovet for at sikre landets faste forsyning til væsentlige medisinske formål i henhold til traktatens artikel 36 begrunde en hindring for samhandelen inden for Fællesskabet i det omfang, dette hensyn henhører under beskyttelsen af menneskers liv og sundhed.»

Etter vår vurdering, kan beredskapshensyn knyttet til levering av viktige legemidler begrunnes i hensynet til menneskers liv og helse. Etter det vi har forstått er formålet med å kjøpe norskprodusert antibiotika eller norsk produksjonskapasitet å styrke den nasjonale beredskapen knyttet til antibiotika, herunder sikre forsyningssikkerheten.

Slik vi ser det, må formålet med en eventuelt fremtidig anskaffelse av norskprodusert antibiotika tydeliggjøre hvordan et slik krav øker leveringssikkerheten for på den måten å være i overenstemmelse med unntaksreglene i EØS-avtalen artikkel 13. I lys av EU-domstolens avgjørelse vil eksempelvis ikke et ønske om nasjonal legemiddelproduksjon i seg selv være et legitimt formål. Etter vår kunnskap foreligger det ikke rettspraksis som angår et tilsvarende tilfelle som foreliggende sak. Som redegjort for synes imidlertid praksis å åpne for at myndighetene kan iverksette tiltak for å sikre nasjonal produksjon av enkelte legemidler. Det synes nærmest å peke på leveringssikkerhet/forsyningssikkerhet, som et slikt legitimt hensyn.

Vi vurderer det derfor slik at et krav om levering av norskprodusert antibiotika eller norsk produksjonskapasitet, for slike legemidler, i en anbudskonkurranse, trolig kan begrunnes i hensynet til menneskers liv og helse, forutsatt at begrunnelsen er forsyningssikkerhet for viktige medisiner, jf. EØS-avtalens artikkel 13.

(c) Egnethetsvurderingen

Tilsvarende finner vi det lite tvilsomt at kravet om norskprodusert antibiotika eller norsk produksjonskapasitet vil være egnet til å oppfylle hensynet til menneskers liv og helse. Egnethetstesten er et spørsmål om tiltaket er tjenlig som middel til å nå det målet som tiltaket forfølger. Særlig mye kreves det ikke for at et tiltak må anses å bestå egnethetstesten.¹³⁰ Det er derfor svært sjelden at en restriksjon blir vurdert som ikke egnet til å oppfylle de aktuelle hensynene. Prøvingsintensiteten i rettspraksis synes derfor normalt å legges på om tiltaket er nødvendig, se redegjørelse i neste punkt.

¹³⁰ Gjermund Mathisen, *Om proporsjonalitet som skranke for tiltak som gjør inngrep i EØS-avtalens fire friheter*, Jussens Venner (2007)

Etter vår vurdering er det lite tvilsomt at et krav om at antibiotika, som leveres i sammenheng med en offentlig anskaffelse, må være norskproduserte vil kunne være et egnet tiltak for å sikre beredskapen. Tilsvarende vurderer vi det som lite tvilsomt at dersom det kun kjøpes produksjonskapasitet, vil det være egnet å stille krav om at denne kapasiteten skal være etablert i Norge. Det er begrunnet med at et slikt tiltak trolig vil bidra til økt forsyningssikkerhet for de antibiotikaene som produseres. Det er ikke nødvendig å utelukke at det finnes andre tiltak som er like effektive, eller til og med mer effektive. Fordi egnethetsvurderingen har en slik snever innfallsvinkel er det derfor nærliggende at et krav som nevnt, vil være positivt for menneskers liv og helse. På denne måten vil tiltaket kunne anføres å være egnet.

(d) Nødvendighetsvurderingen

Nødvendighetskravet innebærer at restriktive tiltak bare er i tråd med EØS-avtalen dersom målet som søkes nådd ikke kan nås med mindre inngripende midler. Nødvendighetsvurderingen vil, etter vår vurdering, måtte være forskjellig avhengig av hvilken begrunnelse som benyttes, hvilket tiltak og trolig også noe ulik avhengig av hvilket trinn man er på.

Kjøp av norskprodusert antibiotika

For det første synes et krav til levering av antibiotika produsert i Norge å være begrunnet med behovet for forsyningssikkerhet. I lys av EU-domstolens avgjørelse i sak C-324/93 kan det hevdes å være legitimt å opprettholde nasjonal produksjon av antibiotika for å sikre forsyningssikkerheten. Etter vår vurdering er det videre nærliggende at en anbudskonkurranse, hvor et slikt krav stilles kan være å anse som nødvendig. Det kan imidlertid innvendes mot dette at det kan benyttes andre virkemidler for å sikre beredskapen, slik som eksempelvis beredskapslager. Beredskapslagre benyttes allerede i dag for å unngå mangelsituasjoner for enkelte legemidler. Det kan også innvendes mot et krav om norsk produksjon av antibiotika at dette ikke hindrer mangel av virkestoff. Slik vi forstår det vil imidlertid virkestoff kunne lagres over en lengre periode, enn det ferdige produktet. På denne måten vil det være enklere å føre beredskapslager for virkestoff enn antibiotikaene. En nærmere vurderingen av virkemidlets nødvendighet fordrer en sammenlikning av ulike tiltak.

For det annet synes antibiotikaene forutsatt produsert for å etablere et beredskapslager. Det er uklart hvem som skal stå for lagerholdet. Det kan anføres at det for etableringen av et beredskapslager ikke er en forutsetning at produksjonen er foretatt i Norge, all den tid legemidlene også produseres i utlandet, og oppfyller nasjonale krav. Etter vår vurdering er det etter dette usikkert om et krav til norskprodusert antibiotika kan anses som et nødvendig krav for å kunne bygge opp et beredskapslager. Det kan tvert imot hevdes at å basere oppbygningen på nasjonal produksjon er egnet til å begrense antallet tilbydere og derfor muligheten til å bygge opp et slikt lager.

Etter vår vurdering kan det synes å være argumenter for at det kan stilles krav om levering av norskprodusert antibiotika i en anbudskonkurranse. Dersom Helsedirektoratet skal benytte et slikt krav krever det imidlertid at det kunne fremskaffes dokumentasjon som viser hvordan nasjonal produksjon vil være bedre egnet til å sikre formålet enn levering av legemidler fra tredjeland.

Kjøp av norsk produksjonskapasitet

Kjøp av norsk produksjonskapasitet stiller seg, etter vår vurdering, svært likt med kjøp av norskprodusert antibiotika. Selv om vurderingen er lik vil det likevel trolig være enklere å forsvare kjøp av produksjonskapasitet, heller enn norskproduserte legemidler. Dette skyldes at produksjonskapasitet som utelukkende er innrettet mot mangelsituasjoner synes noe mindre inngripende enn å etablere et anlegg, som også trolig vil måtte produsere og levere utenom direkte mangelsituasjoner.

For at det skal kunne stilles krav om at det skal leveres produksjonskapasitet må det ikke finnes andre mindre inngripende tiltak. Det vil blant annet måtte begrunnes hvorfor ikke produksjonskapasiteten kan være etablert i andre europeiske land. Dersom dettes skyldes risikoen for eksportrestriksjoner, vil dette kunne være med på å legitimere et krav til norsk produksjon. Nødvendigheten av tiltaket bør være godt begrunnet før det eventuelt gjennomføres. Etter vår vurdering fremstår det imidlertid mindre inngripende å kjøpe produksjonskapasitet, enn f.eks. å etablere et fullskala anlegg. Vi antar derfor også at det vil være enklere å forsvare et slikt inngrep som nødvendig.

(e) Oppsummering

Vi anser at et krav om levering av norskprodusert antibiotika eller norsk produksjonskapasitet i offentlige anskaffelser med sannsynlighet vil være i tråd med EØS-regelverket, forutsatt at behovet for nasjonal produksjon av slike legemidler er nødvendig for å sikre menneskers liv og helse. Når det er sagt, er det alltid en risiko ved å benytte seg av snevre EØS-rettslige unntaksregler. Særlig på et område som kravene gjelder, hvor det finnes liten autoritativ praksis eller teori, er vurderingene beheftet med usikkerhet. Basert på de kildene som finnes, mener vi likevel at et krav kan stilles under forutsetning at kravene rimeligvis er den eneste måten å opprettholde en nødvendig beredskap på antibiotika som det er indentifisert mangelsituasjoner knyttet til.

For at begrunnelsen om nødvendighet skal kunne stå seg må det begrunnes i at det er mangelsituasjoner knyttet til leveringen av legemidlene selv, og ikke virkestoff. Dersom mangelsituasjonen knytter seg til mangler på virkestoff vil derfor ikke begrunnelsen om norsk produksjon/produksjonskapasitet nødvendigvis være tilstrekkelig til å avhjelpe mangelsituasjonene.

For en slik situasjon vil derfor trinn 2 være bedre begrunnet, noe det redegjøres nærmere for i punkt 6.2.

5.3 Statsstøtterettslig vurdering

Som nevnt ovenfor, innebærer trinn 1 at staten fullfinansierer et ikke lønnsomt anlegg, både gjennom investeringsstøtte og gjennom driftsstøtte, deriblant gjennom kjøp av antibiotika til mer en (verdens)markedspris. Dersom det er kun tale om kjøp av norsk produksjonskapasitet, vil det sannsynligvis også foreligge støtte. Dette fordi begrensningen til norske leverandører sannsynligvis øker prisen staten må betale for kapasitet, og dermed ikke kjøper inn til markedspris.

Anlegget vil utvilsomt være å anse som foretak, uavhengig av (offentlig) eierskap og profittmål. Det betyr at statlig finansiering vil utgjøre statsstøtte i EØS-avtalen artikkel 61(1) forstand.

Blant de relevante unntakshjemlene nevnt ovenfor vil etter vårt syn kun SGEI-regelverket gi tilstrekkelig handlingsrom for finansiering. Dersom man pålegger anlegget en klart definert og genuin tjeneste av allmenn økonomisk betydning, vil staten i utgangspunktet kunne finansiere både bygning og drift av anlegget, forutsatt at foretaket totalt sett ikke oppnår mer enn kostnadsdekning – og, hvis ønskelig, en

rimelig fortjeneste. SGEIen måtte etter vårt syn være forankret i Norges ønske om å øke forsyningssikkerheten for antibiotika omfattet av SGEIen.

Bruk av SGEI-regelverket ovenfor trinn 1 vil etter vårt syn møte følgende hovedutfordringer:

- Det må kunne dokumenteres at markedet ikke leverer på en tilfredsstillende måte produksjonen som skal være omfattet av SGEIen. I dette henseende antar vi at dokumentasjonen vil kunne være i stor grad sammenfallende med det som er nødvendig for å kunne rettferdiggjøre direktekjøp eller kjøpsforpliktelsen nevnt ovenfor i den anskaffelsesrettslige vurderingen.
- Tjenesten av allmenn økonomisk betydning må defineres. Det betyr at det må fastlegges hvor mye og hvilken type antibiotika som skal produseres i et bestemt tidsrom. Definisjonen må være knyttet til markedssviktdokumentasjonen nevnt i det forgående punkt. Eventuelt – siden behovet og markedssituasjonen sannsynligvis vil forandre seg over tid, vil det kunne være mulig å innføre en form for dynamisk SGEI hvor produksjonsplikten er tilpasset utviklingen etter forhåndsbestemte parameter, eksempelvis en årlig vurdering gjennom Legemiddelverket eller andre aktører.
- I utgangspunktet mener vi at anlegget selv kan finansieres med dette som juridisk bakteppe, forutsatt en godkjenning av ESA (som vi vil komme tilbake til). Derimot er vi noe mer usikre om SGEIen vil kunne omfatte to salgskanaler (kontraktsproduksjon og salg til internasjonale organisasjoner). Det er argumenterbart dersom det kan dokumenteres at aktivitetene er nødvendig for å oppnå formålet, altså for å holde anlegget varmt. Det vil i den sammenheng være viktig å kunne rettferdiggjøre størrelsen av anlegget, altså at et anlegg med mindre kapasitet ikke vil være i stand til å møte behovet på samme måte.
- Det vil også være nødvendig å kunne dokumentere at analyselaboratorium må være on-site og del av anlegget som støttes, og at kvalitetsanalyser ikke kan kjøpes på markedet.

Dersom disse utfordringene håndteres, har vi i utgangspunktet god tro på at SGEI-regelverket vil kunne hjemle støtte til anlegget bestående av følgende komponenter:

- Direkte offentlige tilskudd eller investeringsincentiver.
- Kjøp til over markedspris / direkte fra anlegget gjennom det offentlige helsevesenet; annen kjøp (altså til markedspris eller fra internasjonale organer) utgjør ikke statsstøtte.
- En kjøpsforpliktelse som pålegges norske innkjøpere av antibiotika, se nærmere om kjøpsplikt i punkt 5.4.

Alternativet om kjøp av produksjonskapasitet i Norge vil også kunne baseres på SGEI-reglene.

En ytterlig mulig utfordring vi har identifisert knytter seg til forskningsaktivitetene som skal være omfattet av trinn 1. Innledningsvis nevnte vi at en forutsetning for at offentlig finansiering faller inn under EØS-avtalens artikkel 61(1) og utgjør statsstøtte, er at den kommer et foretak til gode, som vil være tilfellet dersom en enhet utøver økonomisk aktivitet.

ESAs F&U&I retningslinjer gir i paragraf 19 informasjon om hva som blir ansett som (ikke-) økonomisk aktivitet hos forskningsorganisasjoner.

«The Authority considers that the following activities are generally of a non-economic character:

A. Primary activities of research organisations and research infrastructures, in particular:

“...Independent R&D for more knowledge and better understanding, including collaborative R&D where the research organisation or research infrastructure engages in effective collaboration;

Wide dissemination of research results on a non-exclusive and non-discriminatory basis, for example through teaching, open-access databases, open publications or open software.»

ESA spesifiserer i fotnote til paragraf 19 at ytelse av FoU-tjenester og FoU utført på vegne av foretak (oppdragsforskning) ikke blir ansett som uavhengig FoU. I retningslinjene i paragraf 21 nevnes tvert imot ytelse av FoU-tjenester og oppdragsforskning, sammen med utleie av utstyr og laboratorier, som økonomisk aktivitet hos forskningsorganisasjoner. Retningslinjene gjør altså klart at offentlig finansiering av disse aktivitetene som regel vil bli ansett som statsstøtte.

Vi er på nåværende tidspunkt usikker på om all forskning som er planlagt for trinn 1 kan anses som «uavhengig» og dermed ikke-økonomisk. Særlig forskningsaktiviteter som skal utelukkende forberede trinn 3, vil etter vårt syn utgjøre økonomisk aktivitet.

Overordnet sett ser vi følgende muligheter for å løse dette:

- Ideelt sett bør forskningen utformes slik at den er å anse som ikke-økonomisk, for eksempel ved å gjøre resultatene til forskningen offentlig tilgjengelig.
- Forskning som er av økonomisk art, men som hovedsakelig kommer trinn 1 og trinn 2 til gode, vil eventuelt kunne knyttes til SGEI-en og finansieringen av dette.
- Dersom annen forskning, som er å anse som økonomisk aktivitet, er nødvendig for prosjektet og da særlig trinn 3, kan den i utgangspunktet støttes i tråd med satsene i ESAs F&U&I retningslinjer, gjengitt i punkt 2.6. Offentlig fullfinansiering av slik forskning vil ikke være mulig, med mindre det etableres separat forskningsinfrastruktur hvor den økonomiske delen ikke overstiger 20 % av kapasitetsutnyttelsen.

Sammenfatningsvis medfører trinn 1 en rekke statsstøtterettslige utfordringer, som på nåværende tidspunkt likevel fremstår som håndterbare. Implementeringen av trinn 1 vil imidlertid kreve ESAs godkjenning av statsstøtten trinn 1 innebærer. Vi antar at godkjenningsprosessen vil være detaljert og forholdsmessig langvarig, og vil kunne påvirke prosjektets endelige utforming i noen grad. I den forbindelsen nevner vi også at ESA – på generelt grunnlag – har diskutert saken med norske myndigheter og pekt på SGEI som et relevant unntak. Det ha blitt gjort ytterligere forsøk på å innhente mer konkrete synspunkter og veiledning fra ESA, uten å lykkes.¹³¹ Vi kommer tilbake til en mulig godkjenningsprosess med ESA under punkt 8.

5.4 Kjøpsforpliktelse

I tillegg til å inngå avtaler mellom produsent og den enkelte grossist har vi overfor Helsedirektoratet pekt på at det vil være handlingsrom for å lov- eller forskriftsfeste en kjøpsforpliktelse. På denne måten vil man sikre at produksjonsanleggets kapasitet blir utnyttet og beredskapsformålet oppnådd. Dersom man skulle gå inn for reguleringen av en kjøpsforpliktelse vil dette måtte innrettes i tråd med EØS-

¹³¹ I høsten 2021 har det blitt gjort to forsøk til å diskutere Norges handlingsrom for å gi støtte til antibiotika-produksjon med ESA. ESA nektet imidlertid å diskutere, på grunn av stor arbeidsbelastning og et ønske om å vurdere konkrete tiltak, ikke mulighetsrom. Dersom prosjektet igangsettes, vil man ikke møte lignende utfordringer. ESA vil i (pre)notifikasjonen-prosessen måtte ta stillingen til de rettslige spørsmålene saken reiser.

avtalen, og herunder reglene for fri flyt av varer, og statsstøtteregelverket. Anskaffelsesregelverket vil ikke få anvendelse.

6. TRINN 2

6.1 Overordnet

Trinn 2 innebærer at anlegget også produserer utvalgte virkestoffer i tillegg til ferdig produkt. Produksjon av virkestoffer vil i utgangspunktet dekke etterspørselen fra anlegget.

6.2 Anskaffelsesrettslig vurdering

Fra et anskaffelsesrettslig perspektiv reiser ikke trinn 2 særskilte anskaffelsesrettslige problemstillinger isolert sett.

Som påpekt over forutsetter imidlertid ethvert offentlig anbud at det gjennomføres i tråd med prinsippet om ikke diskriminering. Dersom det offentlige skal stille særskilte krav som vil innebære en diskriminering, f.eks. på grunnlag av nasjonaliteten til varene som leveres.

Som redegjort for i punkt 5.2.4 vil en anskaffelse med krav om levering av norskprodusert antibiotika eller norsk produksjonskapasitet kunne legitimeres, dersom nærmere bestemte vilkår er oppfylt. Sentralt for foreliggende sak synes å være at det kan dokumenteres at tiltaket er nødvendig for å sikre beredskapen av viktige legemidler, slik som antibiotika. Dersom tiltaket kan oppnås gjennom andre og mindre inngripende tiltak er det en risiko for at tiltaket ikke er nødvendig. Dersom trinn 2 iverksettes etter svært lang tid vil det måtte foretas en ny vurdering av tiltakets EØS-rettslige legitimitet, ettersom et tiltak ikke kan opprettholdes lengre når tiltaket ikke lengre er nødvendig for å sikre de legitime interessene det var satt til å beskytte.

I denne sammenheng synes trinn 2 å ha den styrken at det også inkluderer produksjon av 6-APA og virkestoff. Ved å inkludere også disse trinnene i prosessen vil man kunne hevde at også langvarige mangelsituasjoner vil kunne unngås. På denne måten vil en potensielt viktig sårbarhet ved forsyningskjeden være sikret.

6.3 Statsstøtterettslig vurdering

Heller ikke fra et statsstøtterettslig perspektiv vil trinn 2 reise store ytterlige utfordringer. I hovedsak vil trinn 2 innebære en utvidelse av SGElen som anlegget blir pålagt i trinn 1 til virkemiddelproduksjon.

Forutsatt at behovet for dette, inkludert omfang, kan begrunnes i forsyningsikkerhetshensyn, og at ESA har godkjent trinn 1, antar vi at trinn 2 vil være rimelig rett frem å gjennomføre statsstøtterettslig sett.

7. TRINN 3

7.1 Overordnet

Trinn 3 innebærer en utvidelse til fullskala produksjon og etablering av kommersiell virksomhet. Det er mange spørsmål knyttet til overgangen til trinn 3 som ikke er avklart, noe som gjør at den rettslige vurderingen også er beheftet med særlig stor grad av tvil.

7.2 Anskaffelsesrettslig vurdering

Trinn 3 reiser ingen særskilte anskaffelsesrettslige utfordringer, slik dette er beskrevet. Det gjentas imidlertid at offentlige oppdragsgiveres kjøp av antibiotika eller produksjonskapasitet vil være underlagt reglene om offentlige anskaffelser, og derfor også kravene til likebehandling. Krav om levering av norskprodusert antibiotika må, på lik linje med trinn 1 og 2 kunne legitimeres. Hvordan mangelsituasjonene vil være mange år frem i tid er ikke mulig å predikere. Det er derfor heller ikke mulig å antyde om offentlige oppdragsgivere vil kunne stille krav om levering av norskprodusert antibiotika også langt frem i tid. Vurderingen av om tiltaket er nødvendig vil være en kontinuerlig vurdering og må derfor foretas regelmessig, noe som også kan påvirke konklusjonen.

Det kan imidlertid fremholdes at det er mindre sannsynlig at et kommersielt produksjonsselskap selv vil være underlagt anskaffelsesregelverket for egne innkjøp, noe som er mer sannsynlig for trinn 1 og 2 uten at dette er inngående vurdert.

7.3 Statsstøtterettslig vurdering

Som nevnt er det på nåværende tidspunkt ikke klart om, og eventuelt hvordan, trinn 3 skal iverksettes. Derfor gis det i det følgende kun et overordnet bildet av mulige rettslige utfordringer og løsningstilnærminger.

Statsstøttere regelverket vil ikke komme til anvendelse dersom trinn 3, og særlig også fisjoneringen av den kommersielle delen av virksomheten, utøves på markedsmessige vilkår. Det vil eksempelvis være tilfelle dersom private investorer kjøper den kommersielle delen av virksomheten til en positiv markedspris, og alle øvrige kommersielle forhold mellom den kommersielle virksomheten og det statlige eide anlegget er utformet i tråd med markedsaktørprinsippet.

En ytterligere problemstilling knyttet til fisjoneringen er at flere statlige involveringer *kan* anses som en «single intervention», det vil si at involveringen må vurderes samlet etter støttere regelverket. I ESAs «*Guidelines on the Notion of State Aid*» («NoA»)¹³² er dette omtalt på følgende måte:

«In certain cases, several consecutive measures of State intervention may, for the purposes of Article 107(1) of the Treaty, be regarded as a single intervention. This could be the case, in particular, where consecutive interventions are so closely linked to each other, especially having regard to their chronology, their purpose and the circumstances of the undertaking at the time of those interventions, that they are inseparable. For instance, a series of State interventions which take place in relation to the same undertaking in a relatively short period of time, are linked to each other, or were all planned or foreseeable at the time of the first intervention, may be assessed as one intervention. On the other hand, when the later intervention was a result of unforeseen events at the time of the earlier intervention the two measures should normally be assessed separately.»

Dersom det blir tale om en «single intervention», når en del av virksomheten skilles ut i trinn 3, vil det kunne påvirke markedsmessighetsvurderingen. Det kan for eksempel tenkes at fisjoneringen vil anses

¹³² NoA er tilgjengelig på følgende lenke: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:E2017C0003&from=EN>

fri for statsstøtte dersom kjøpere ikke bare betale markedspris, men prisen også gjenspeiler investeringen som staten har gjort tidligere (f.eks. nåverdien av anlegget).

Om doktrinen «*single intervention*» kommer til anvendelse, er derimot ikke sikkert. Faktum er at det skal tas trinnvise beslutninger, og at trinn 1 og 2 har en verdi også som selvstendige tiltak, noe som blant annet tilsier at det ikke vil være tilfelle.

Vedrørende den statlig eide delen av anlegget, antar vi at det ikke vil være mulig å få til en utvidelse og drift uten offentlig støtte. I så tilfelle kan det bli en utfordring å fortsette med SGEI-basert finansiering. Dersom produksjon overstiger det som er nødvendig av hensyn til forsyningssikkerhet, vil ikke hele produksjonen kunne støttes på denne måten. Dette vil for eksempel være tilfelle dersom det bygges og finansieres et fullskala fermenteringsanlegg. Det er mulig å tenke seg at anlegget kan splittes opp i en SGEI og ikke-SGEI basert aktivitet. De ikke SGEI-baserte aktivitetene vil da ikke kunne krysssubsidieres, det vil si at de vil måtte bære sine egne drifts kostnader og en forholdsmessig andel av felleskostnader, samt investeringskostnader, særlig knyttet til trinn 3.

Dersom det er behov for statsstøtte i trinn 3 utover de delene av virksomheten som fortsatt skulle være omfattet av en SGEI (begrunnet i forsyningssikkerhet), vil det basert på dagens regelverk, særlig regional- og F&U-I-støtte kunne være relevant. Vi har gitt et overblikk over hvilke kostnader slik støtte kan dekke og med hvilken støtteintensitet i punkt 2.7. Finansiering av anlegget gjennom driftsstøtte vil rettslig sett være svært vanskelig. Teoretisk sett vil ESA kunne godkjenne slik støtte basert på EØS-avtalens artikkel 61(3)(c) direkte, men det finnes per i dag ingen praksis som har tillatt å støtte industriell produksjon basert på bestemmelsen.

Utover dette er det ikke utenkelig at Norge i fremtiden kunne ha deltatt i et stort, grenseoverskridende antibiotikaprojekt og støttet «sin del» etter reglene for «*important projects of common european interest*» («IPCEI»). Det vil blant annet kreve at fire EØS-land deltar i IPCEI, og at deltakelsen må være åpen for alle EØS-land. En slik IPCEI vil imidlertid kreve mye politisk vilje både i Norge og i EU, og er, etter hva vi forstår, ikke aktuell under dagens situasjon.

Dette bildet kan selvsagt forandre seg. Generelt sett er det vanskelig å utale seg om forenligheten av statsstøtte som muligens vil ytes mange år frem i tid. Statsstøtteregelverket og særlig forenlighetsregelverket (altså utforming av retningslinjer som bestemmer hvordan Kommisjonen og ESA vil bruke deres skjønn angående EØS-avtalens unntaksbestemmelser) er under stadig utvikling, og tilpasses i stor grad politiske målsetninger på EU-nivå. Godkjente IPCEIs innenfor batteri- og mikroprosessorsektoren illustrerer dette – prosjektene er en konsekvens av at EU har kommet til at disse industrier er avgjørende for EUs konkurransedyktighet fremover. Dersom EU (også) vil «*hente hjem*» generika-produksjonen (av antibiotika eller andre legemidler) til Europa, vil det altså enten kunne skje gjennom en IPCEI-initiativ eller ved at regelverket tilpasses. En slik utvikling er fra dagens perspektiv ikke usannsynlig, men det er umulig å si i hvilken grad den vil kunne muliggjøre en offentlig finansiert iverksettelse av trinn 3.

8. GODKJENNINGSPROSESS MED ESA

Som det fremkommer av det forgående, vil gjennomføring av prosjektet sannsynligvis innebære tildeling av statsstøtte, uavhengig om det gis insentiver til etablering og produksjon, eller kjøp av (norsk) produksjonskapasitet.

Vi anser det derfor, på nåværende tidspunkt, som svært sannsynlig at valgt virkemiddel vil måtte godkjennes av ESA. Videre finnes det etter vår kunnskap ikke rettspraksis som tar stilling til de problemstillinger som konkret reises i foreliggende sak.

Statsstøtte gitt i medhold av unntaksbestemmelsene nevnt ovenfor vil under enhver omstendighet forutsette forhåndsgodkjenning fra ESA, noe som innebærer at støttens lovlighet vil avhenge av ESAs skjønnsmessige vurderinger.

Med dette som bakgrunn mener vi at det vil være viktig å etablere kontakt og diskutere saken med ESA relativt tidlig i prosessen. Når det er sagt har det ikke vært mulig å innhente ESAs synspunkter på saken på nåværende tidspunkt. Vi oppsummerer våre dialogforsøk med ESA i det følgende. Deretter beskriver vi hvordan en fremtidig prosess med ESA vil kunne se ut, og hvilke hovedutfordringer man vil måtte håndtere.

8.1 Tidligere dialogforsøk med ESA

Det har blitt gjort flere forsøk på å arrangere et møte med ESA for å få indikasjoner på hvordan skjønnsutøvelsen ville bli praktisert i en fremtidig sak vedrørende antibiotikaproduksjon. I september 2021 ble det sendt en presentasjon med en oppsummering av prosjektet og juridiske problemstillinger til ESA.

Mot formodning ga ESA uttrykk for at presentasjonen/prosjektet ikke var konkret nok til at ESA kunne utale seg. Basert på tilbakemeldingen, gjorde vi et forsøk på å konkretisere henvendelsen ved å begrense og utdype problemstillingene til å vedrøre definisjonen av SGEI. En disposisjon knyttet til denne problemstillingen ble sendt til ESA tidlig i oktober 2021. ESA konkluderte imidlertid på nytt med at det ikke var mulig for ESA å sette av tid og ressurser til å diskutere det rettslige handlingsrommet, især pga. stor arbeidsbelastning som følge av koronapandemien, men at man kunne vurdere/diskutere konkrete tiltak som Norge hadde planlagt å gjennomføre.

I februar 2022, i sammenheng med at tre-trinns forslaget hadde blitt formulert, tok vi igjen kontakt med konkurransepolitisk avdeling i NFD for å etablere en dialog med ESA. NFD ga klart uttrykt for at en henvendelse til ESA måtte være svært konkret, og nærmest ligne en pre-notifikasjon, for at ESA ville kunne vurdere prosjektet. I samråd med Helsedirektoratet kom vi til at det ikke ville være mulig før prosjektet avsluttes i mars i år.

ESAs synspunkter på prosjektet og de rettslige problemstillingene dette reiser er dermed per i dag ukjent, med unntak av at ESA anser det som mest nærliggende å benytte seg av SGEI-regelverket.

8.2 Fremtidig prosess med ESA

Dersom det blir truffet en beslutning om å gjennomføre prosjektet, eller deler derav, og dette vil innebære tildeling av statsstøtte, som vi anser som sannsynlig, vil det på nåværende tidspunkt være nødvendig å innhente ESAs godkjenning.

Vi beskriver prosessen i det følgende.

8.2.1 Pre-notifikasjonsprosessen

Den innledende prosessen med å oppnå ESAs godkjenning omtales ofte som pre-notifikasjonsprosessen. En pre-notifikasjonsprosess innledes normalt med at norske myndigheter sender en såkalt prenotifikasjon til ESA. Dette er et utkast til den endelige notifikasjonen (jf. nærmere nedenfor om

dette), og inneholder en beskrivelse av tiltaket, om tiltaket oppfyller vilkårene i EØS-avtalens artikkel 61(1) (det vil si utgjør statsstøtte), og hvorfor norske myndigheter mener at tiltaket bør godkjennes. Pre-notifikasjonsprosessen benyttes for å avklare om det er forhold som ESA må ha særlig informasjon om, om det er forhold som er tidkrevende å avklare mv.

Etter at pre-notifikasjonen er sendt, vil det ofte være møter mellom norske myndigheter og ESA, og/eller utveksles spørsmål og svar. Erfaringsmessig vil prosessen gå raskere dersom norske myndigheter kan gi mye informasjon til ESA på et tidlig tidspunkt.

Gitt at ESA ikke har vist seg villig til å utale seg om prosjektet på en mer abstrakt basis, vil pre-notifikasjonen som innlede prosessen med ESA måtte være betydelig mer konkret. Dersom SGEI-regelverket benyttes, vil det først og fremst kreve en definert SGEI, altså en klar og entydig beskrivelse av plikten man pålegger antibiotika- eller kapasitetsleverandøren. Eksempelvis vil det kunne innebære en beskrivelse av hvilke legemidler og i hvilket omfang det må produseres i en bestemt periode. Man kan også tenke seg å beskrive en mekanisme som tilpasser produksjonsforpliktelsen over tid til markedssituasjonen og det norske behovet.

Lignende vil gjør seg gjeldende dersom det skal kjøpes produksjonskapasitet.

Videre vil en prenotifikasjon som regel si noe om størrelsen av støtten.

I foreliggende sak vil det også være nødvendig å dokumentere hvorfor det er nødvendig med norsk produksjon(skapasitet) (i motsetning til EØS-basert produksjon), og hvor mye som kan begrunnes i forsyningssikkerhetshensyn. Her vil vurderinger fra relevante fagmiljøer eller utredninger av tredjeparter som underbygger argumentasjonen kunne være av stor betydning.

En pre-notifikasjonsprosess binder ikke norske myndigheter på noe vis, og prosessen benyttes ofte for å foreta uformelle sonderinger opp mot ESA. Det er også mulig at prosjektet vil modifiseres som konsekvens av prenotifikasjonsprosessen.

8.2.2 Notifikasjonsprosessen

Pre-notifikasjonsprosessen avsluttes når ESA har fått avklart alle forhold. Som regel innebærer dette et uformelt signal fra ESA om at prosjektet vil kunne godkjennes. Norske myndigheter vil da sende notifikasjonen. Dette dokumentet vil bygge på pre-notifikasjonen, samt beskrive alle ytterligere forhold som er blitt avklart gjennom prosessen.

ESA har deretter i prinsippet to måneder på å fatte vedtak, men fristen blir avbrutt dersom ESA har ytterlige spørsmål. Normalt vil hele godkjenningprosessen ta ca. seks til tolv måneder fra tidspunktet fra pre-notifikasjonen sendes, til det foreligger et vedtak fra ESA¹³³. I dette tilfellet er det mulig at det vil ta lenger tid. ESA har ikke behandlet lignende saker tidligere, og vil muligens koordinere sin tilnærming med EU-Kommisjonen.

Når ESAs godkjenning foreligger, vil norske myndigheter kunne starte opp tiltaket.

¹³³ Vi nevner også at notifikasjonsprosessen kan ende med at ESA åpner en såkalt formell undersøkelsesprosedyre. Dette vil være utfallet dersom ESA skulle være i tvil om foreneligheten av tiltaket. En formell undersøkelsesprosedyre tar normalt minimum 18 måneder. I en slik prosess vil blant annet tredjeparter kunne komme med innspill. Hvorvidt det vil være nødvendig å åpne formell undersøkelsesprosedyre, vil imidlertid kunne avklares underveis i pre-notifikasjonsprosessen, slik at denne situasjonen unngås.

9. KONKLUSJON OG ANBEFALING

I lys av det foregående anser vi det på dette tidspunktet som sannsynlig at trinn 1 og 2 er gjennomførbare fra et rettslig perspektiv. Konklusjon er imidlertid beheftet med tvil, noe som først og fremst skyldes at det ikke finnes rettspraksis knyttet til direkte sammenlignbare tiltak. Videre er den konkrete utformingen, selv for trinn 1 og 2, fortsatt på et relativt overordnet nivå. I tillegg vil den rettslige gjennomførbarheten være avhengig av dokumentasjon som viser nødvendigheten av et detaljert planlagt prosjekt for forsyningssikkerheten, og at alternative tiltak er mindre godt egnet. Vi anbefaler å prioritere dette dersom trinn 1 skal iverksettes. I den sammenhengen nevner vi også at vi anser kjøp av norsk produksjonskapasitet i utgangspunktet som rettslig sett mindre utfordrende enn kjøp og/eller støtte til norsk produksjon.

En usikkerhetsfaktor er også godkjenningsprosessen med ESA som vil måtte gjennomføres for den offentlige finansieringen av prosjektet. Fordelen med at ESA vil måtte involveres er imidlertid at prosessen nødvendigvis også vil omfatte de EØS-rettslige problemstillingene som blant annet kjøp av norskprodusert antibiotika vil reise. ESAs godkjenning vil derfor medføre at hele prosjektet står på et EØS-rettslig sett trygt grunnlag.

Trinn 3 er enda mer vanskelig å vurdere på nåværende tidspunkt. Vi er ikke i stand til å estimere sannsynligheten for at trinn 3 kan gjennomføres fra et rettslig perspektiv. Vurderingen ovenfor skal først og fremst orientere om problemstillingene som trinn 3 forutsetningsvis vil innebære, og som etter vårt syn vil måtte håndteres slik at også trinn 3 kan lykkes.

Vedlegg D – Næringspolitiske virkemidler

Næringspolitiske virkemidler i kontekst av Prosjekt Produksjon Antibiotika

Virkemidlene for innovasjon, produksjon og eksport

Opprettholdelse av kompetanse og infrastruktur for produksjon av antibiotika, så vel som andre typer legemidler og vaksiner, har en kostnad. Offentlig-private partnerskap for produksjon av antibiotika må med stor sannsynlighet tillate bruk også i «fredstid», og må sannsynligvis finansieres innenfor rammene av statsstøtteregeverket. Alternativt kan produksjonskapasitet anskaffes fra eksisterende produsenter i henhold til gjeldende anskaffelsesregler.

Nedenfor følger en beskrivelse av noen av de eksisterende næringspolitiske virkemidlene som kan være relevante for farmasøytisk produksjon.

Målet om økt produksjon har en tosidig begrunnelse: Det handler både om et politisk ønske om å styrke nasjonal beredskap, og om verdiskaping gjennom lønnsomme arbeidsplasser – noe som igjen gir økt eksport og bidrag til Norges fremtidige eksportmix. Menons rapport «Strategier for økt produksjon og eksport av norsk helseindustri» (<https://www.menon.no/wp-content/uploads/2021-45-Strategier-for-%C3%B8kt-produksjon-og-eksport-av-norsk-helseindustri.pdf>) legger verdiskapingsperspektivet til grunn. Teksten nedenfor er i stor grad hentet fra denne rapporten, og beskriver næringsrettede virkemidler fra Forskningsrådet, Innovasjon Norge og SIVA, samt europeiske næringsrettede ordninger. Næringsrettede ordninger som stimulerer til produksjon og eksport, vil også sikre et bedre grunnlag for fremtidig beredskap.

Fra rapporten:

Strategier og tiltak for å realisere målsettingene om eksport av norsk helseindustri kan rettes **direkte** mot eksportaktiviteter, eller mot aktiviteter som har en **indirekte** effekt på eksport gjennom å øke bedriftenes konkurranseevne; innovasjon, produksjon samt stimulering av hjemmemarkedet.

Ved å stimulere innovasjonsprosesser og produksjon i Norge øker industriens internasjonale konkurransekraft. Dermed vil denne typen virkemidler og tiltak indirekte stimulere eksport. På samme måte vil virkemidler og tiltak som stimulerer og/eller bidrar til å omstille hjemmemarkedet gi innovative bedrifter kommersielle bevis og læringskurvegevinster – og dermed gi et indirekte bidrag til å øke eksporten.

Aktiviteter som fremmer eksport av norsk helseindustri

Ved å stimulere **innovasjonsprosesser** knyttet til ny teknologi, nye terapiområder, behandlingsmetoder, nye produksjonsprosesser og nye digitale verktøy og tjenester, legges grunnlaget for å utvikle økt konkurransekraft i eksisterende og nye internasjonale markeder i helsesektoren.

Konkrete tiltak kan være:

- økte rammer og støttegrad i forskningsprogrammer,
- økt støtte til pilotering/testing og verifisering,
- større samordning av virkemidler fra forskning til kommersialisering og skalering
- større vektlegging av kommersiell suksess i forskningsbaserte innovasjonssentre.

Å stimulere **industriell produksjon** handler om å bidra til at bedrifter kan skalere raskere, både organisatorisk og produksjonsmessig. Det handler også om å bidra til å styrke bedriftenes produktivitet, gjennom økt intern prosesseffektivitet og mer komplette verdikjeder med lave transaksjonskostnader i kjedene, samt å gjøre det mer attraktivt å etablere industriell produksjon i Norge.

Konkrete tiltak som stimulerer industriell produksjon, kan være:

- økt kapital-/risikoavlastning knyttet til fysiske investeringer,
- økte virkemidler for høyere prosesseffektivitet, for eksempel i form av digitalisering, lean-prosesser, automatisering, robotisering og autonomisering,
- lån og garantier til driftskapital og finansiering av eksportrettede investeringer i Norge og utlandet.

Å stimulere og/eller omstille **hjemmemarkedet**

For eksempel gjennom innovasjonspartnerskap og Pilot Helse som legger til rette for samarbeid mellom offentlige kunder og private leverandører, har det også en betydelig indirekte effekt på helseindustriens internasjonale konkurransekraft.

Dagens virkemiddelbruk i norsk helseindustri

De to nasjonale virkemiddelaktørene som i dag har de mest omfattende virkemidlene for bedriftene i helseindustrien, er Norges forskningsråd og Innovasjon Norge. Andre relevante aktører er SIVA (Selskapet for industrivekst), Investinor, Eksportkreditt Norge og Patentstyret.

Forskningsrådet, NFR:

Innovasjonsprosjekter: Det viktigste innovasjonsvirkemiddelet for helseindustrien er innovasjonsprosjekter. Prosjektene ledes av bedrifter og omfatter samarbeid mellom bedrifter og gjerne forskningsorganisasjoner. Støtten skal gå til forsknings- og utviklingsaktiviteter (prosjekttypen IPN), og kan også dekke pilot- og demonstrasjonsaktiviteter (prosjekttypen IP-D). Forskningsrådet har noen næringsspesifikke ordninger, for eksempel innfor olje/gass, energi og maritim sektor. Det finnes imidlertid få ordninger rettet mot helseindustri, så de fleste prosjekter der næringen er med, kommer fra åpne utlysninger av innovasjonsprosjekter der helseindustrien vinner i konkurranse med andre næringer.

Pilot Helse er en ny ordning som skal støtte helhetlige innovasjonsløp, fra idé til marked, med formål om økt bærekraft i helsetjenestene og verdiskaping i helsenæringen. Midler lyses ut til innovasjonsprosjekter med krav om offentlig-privat samarbeid. Ordningen er et samarbeid mellom Forskningsrådet, de regionale helseforetakene, KS, og Siva, men midlene lyses ut via Forskningsrådet.

SkatteFUNN: Gjennom SkatteFUNN-ordningen kan bedrifter få skattefradrag på inntil 19 prosent av kostnadene til et FoU-prosjekt, der målet er utvikling av nye eller bedre varer, tjenester eller produksjonsprosesser, og frem-skaffing av ny kunnskap.

Andre virkemidler:

- **Nyskappings- og kommersialiseringsstøtte:** Hensikten er å bidra til å avklare og verifisere lovede forskningsresultater og ideer fra forskningsinstitusjonene i en tidlig fase av et kommersielt løp. Formålet er å redusere teknologisk og markedsmessig usikkerhet i prosjektet slik at neste ledd i kommersialiseringsprosessen utløses.

EUROSTARS: Ordningen er et felles initiativ fra det mellomstatlige nettverket EUREKA og EU-kommisjonen for å styrke forskningsutførende SMB-er. Norske SMB-er kan søke om midler til forsknings- og utviklingsprosjekter. Målet med prosjektene må være nye produkter, tjenester eller prosesser som skal ut i markedet innen to år etter prosjektslutt. Prosjektene forutsetter internasjonalt samarbeid. Det kan søkes fra alle bransjer, på alle teknologiområder. Midler deles ut over hvert lands egne budsjetter.

Andre virkemidler i Forskningsrådet med relevans for helseindustrien er senterordningene **Senter for forskningsdrevet innovasjon (SFI)** og **Forskningssenter for klinisk behandling (FKB)**. I tillegg kan bedrifter være samarbeidspartnere i **innovasjonsprosjekter i offentlig sektor (IPO)** og **kompetanse- og samarbeidsprosjekter (KSP)** som utlyses innenfor temaet helse.

Nasjonal satsing på forskningsinfrastruktur (eget program i NFR):

Infrastrukturene skal betjene en rekke forskningsmiljøer, hvorav mange driver internasjonalt ledende forskning og bidrar til norsk innovasjon på områder som er viktige for samfunnet – som for eksempel miljøvennlig energi, teknologi for framtidens norske industriprodukter og bedre helse

Innovasjon Norge

Etablerertilskudd for bedrifter i oppstartsfasen / Oppstartlån

Innovasjon Norge har flere ordninger for finansiering av oppstart, både tilskudd og lån. Tilskudd brukes oftere til prosjekter der samfunnsøkonomisk nytte av prosjektet er betydelig og teknisk risiko er høy.

Tilskuddsordningen som egner seg spesielt for oppstart er delt opp i to faser:

- Markedsavklaringstilskudd: opptil 100 000 kroner
- Kommersialiseringstilskudd: opp til 700 000 kroner inkl. markedsavklaringstilskudd, og inntil 50% av godkjente kostnader)

Oppstartlån er en ordning for kommersialisering av oppstartprosjekter med lavere teknisk risiko eller prosjekter som raskt trenger mye kapital for å styrke veksten og internasjonaliseringen av selskapet.

Innovasjonslån kan brukes både til kommersialisering av nye løsninger, styrking av arbeidskapitalen, omstilling, utvikling, vekst og internasjonalisering. Innovasjon Norge kan finansiere inntil 50 prosent av kapitalbehovet i prosjektet.

Innovasjonskontrakter er tilskudd til bedrifter som har et innovasjonsprosjekt i samarbeid med en *pilotkunde*. Kjernen i Innovasjonskontrakter er utvikling i tett samarbeid med markedet og pilotkunde, der fokus ligger på kommersialisering, skalering og vekst. Det er leverandørbedriften som er prosjekteier, og pilotkunden kan være både privat og offentlig.

Innovasjonspartnerskap er offentlig-private partnerskap der norske kommuner og etater går sammen med næringslivet for å sammen utvikle helt nye løsninger på den offentlige kundens behov. Det er altså offentlige virksomheter, som kommuner, statlige etater og sykehus, som kan søke midler til å gjennomføre innovasjonspartnerskap.

Lavrisikolån er et tilbud til bedrifter med behov for finansiering av et langsiktig kapitalbehov. Lånene gis på konkurransedyktige, markedsmessige betingelser med lang nedbetalingstid og vilkårene skal tilpasses til bedriftens behov. Finansiering med lavrisikolån dekker virksomhetens behov for langsiktig lånefinansiering av anleggsmidler, men også kapitalstyrking, internasjonalisering og utviklingsaktiviteter. Det stilles krav til låntakerne om tilfredsstillende økonomi og betryggende sikkerhet hovedsakelig ved pant, garantier og kausjon. Det innebærer at lavrisikolån bare er et relevant virkemiddel for en liten del av bedriftene i helseindustrien.

Sivas virkemidler

Sivas virkemidler er såkalte indirekte virkemidler og vil være viktig for helseindustrien gjennom eierskap i innovasjonsselskaper, eiendomsvirksomhet, programvirksomhet og ordningen Norsk katapult.

Gjennom etablering og **eierskap i innovasjonsselskaper** bidrar Siva til å utvikle og profesjonalisere innovasjonsmiljø som bidrar til at bedrifter raskere lykkes med sin vekst og utvikling. Sivas eierskap i over 70 innovasjonsselskapene utgjør en nasjonal infrastruktur for innovasjon og næringsutvikling.

Sivas **inkubasjonsprogram** bidrar med tilskudd, kompetanse og nettverk til inkubatorer som disse bruker til å utvikle gründer-bedrifter og «spinnoffs» fra etablerte bedrifter. Gjennom inkubatorene får bedriftene tilgang til utdanningsprogram, kurs, nettverksarenaer, metodikk, maler og beste praksis for forretningsutvikling og kommersialisering. Sivas inkubasjonsprogram består i dag av 33 inkubatorer (eks. ALEAP og OCCI).

Gjennom ordningen **Norsk katapult**, som ble etablert i 2017, bidrar Siva til oppbygging og utvikling av nasjonale katapult-sentre. Disse skal stimulere til mer og raskere innovasjon, samt utvikling og deling av kompetanse. I katapult-sentrene skal bedrifter kunne teste, simulere og visualisere teknologier, komponenter, produkter, løsninger, tjenester og prosesser. Lett tilgang til ekspertise, utstyr og hensiktsmessige lokaler skal gjøre veien fra konseptstadiet til markedsintroduksjon enklere. Siva, Innovasjon Norge og Forskningsrådet samarbeider om ordningen.

Gjennom sine **eiendomsinvesteringer** har Siva i dag eierskap i mer enn 100 bygg over hele landet. Dette omfatter eierskap i både industribygg og kunnskaps- og innovasjonsparker. For eksempel er Siva hovedeier i Oslo Cancer Cluster Innovasjonspark, og spilte en sentral rolle i

alle faser, fra utvikling og bygging til forvaltning av innovasjonsparken. **Siva var også sentrale i etableringen av GE Healthcares produksjonsanlegg i Lindesnes.** Sivas eiendomsvirksomhet og kunnskaps-/innovasjonsparker skal være utløsende, det vil si at de skal bidra til å realisere samfunnsøkonomisk lønnsomme prosjekter som ikke ville blitt realisert gjennom markedet. Utleie skjer til markedspris.

Øvrige virkemidler

Horisont Europa er EUs niende rammeprogram for forskning og innovasjon. Programmet startet opp i 2021 med et budsjett på 95,5 milliarder euro, som norske aktører kan søke om midler fra på lik linje med bedrifter, offentlige virksomheter og forskningsinstitusjoner i EUs medlemsland.

Relevante tiltak/virkemidler i EU:

Health Emergency Preparedness and Response Authority (HERA):

HERA Incubator: Et nettverk av utviklere og produsenter som nå har fokusert på COVID-19 vaksiner.

Initiativet skal 'speede' opp utviklingen gjennom deling av data relevant for utviklingen i nettverket, samt bruke avanserte innkjøpsavtaler hvis nødvendig:

Advance Purchase Agreements help de-risk private investments in the early development of production capacity for vaccine candidates still in early clinical trial stages.

HERA FAB: *The objective of EU FAB is to create a network of 'ever-warm' production capacities for vaccine and medicine manufacturing that can be activated in case of future crises. EU FAB will cover multiple vaccine and therapeutic technologies.*

Kravene i utlysningen:

*The aim of lot 2 is to award contracts to a number of economic operators for keeping part of their production capacity (single and/or multi-technology sites) at the disposal of EU FAB and, in case of its activation, for the production and supply of therapeutics in the European Union. The economic operators need to ensure the entire production chain of the finished product, including primary and secondary packaging of therapeutics, according to the marketing authorisations and manufacturing authorisations. In addition, manufacturers have to demonstrate access to sufficient quantities of all necessary critical raw materials and consumables, which they will need in order to produce the quantities of therapeutics to be agreed. **The facilities have to be operational during non-crisis time, during which they can be used for their regular activities.** In case of activation, they have to be capable to produce and supply the quantities of therapeutics to be agreed, upon request and within the requested timeframe.*

Det vil bli en utlysning av midler for å delta i EU FAB i 2022.

Eksempler på utlysninger relaterer til HERA og industri:

<https://clustercollaboration.eu/content/three-calls-under-european-health-emergency-preparedness-and-response-authority>

EIC -European Innovation Council:

Pathfinder, Accelerator mm: Konkrete temaer med solide europeisk finansiering, samt koordinert privat finansiering fra europeiske investorer (https://eic.ec.europa.eu/index_en)

Hvor treffsikre er de norske virkemidlene for dagens legemiddelprodusenter?

Menon rapporten vi her har vist til for de norske virkemidlene oppsummerer hvordan virkemidlene treffer i vedlagte tabell:

Tabell 5-1: Helseindustriens utfordringer i utviklingsprosessen fra teknologi- og produktutvikling til eksport – og bedriftenes vurderinger av virkemidlene som eksisterer i dag og deres ønsker om nye/endrede virkemidler

	Utfordringer	Bedriftenes vurderinger	Bedriftenes ønsker
Teknologi- og produktutvikling (TRL 1-4)	Høy usikkerhet, lang tidshorison, IPR	Seks av ti bedrifter er helt eller delvis enig i at de er lett å få tilgang på offentlig støtte og lån til innovasjonsprosjekter Fire av fem er helt eller delvis enige i at forskningsmiljøene i Norge holder internasjonalt høyt nivå, og at det er lett å etablere samarbeid om forskning og innovasjon.	Seks av ti bedrifter ønsker økt støtte til relevante forskningsprogrammer. En tredjedel ønsker økt tilrettelegging for samarbeid med FoU-miljøer.
Test og verifikasjon (TRL 5-7)	Ressurskrevende, relativt høy usikkerhet, IPR	Nesten halvparten er helt eller delvis enig i at det er god tilgang på nødvendig infrastruktur for utvikling, testing og pilotering.	Fire av ti bedrifter ønsker bedre infrastruktur for testing og pilotering, og om lag halvparten ønsker økte rammer i virkemidler til dette.
Kommersialisering (TRL 8-9; CRI 2)	Demonstrasjon, kundebevis	Bedrifter opplever støtte til kommersialisering som mangelfull. Offentlige innkjøpere er for opptatt av pris til å stimulere nyutvikling.	Bedriftene savner kapitaltilgang i form av lån eller støtteordninger i kommersialiseringstfasen. Over halvparten av bedriftene ønsker en større samordning av virkemidler fra forskning til kommersialisering og skalering.
Skalering (CRI 3-6)	Kapitalkrevende investeringer i produksjonskapasitet, organisasjon og markeds-/distribusjons-apparat	To av fem ³⁹ er helt eller delvis enig i at det er gode statlige ordninger for økonomisk risikoavlastning ved utvikling og bygging av produksjonsanlegg Svært få (6 %) opplever god tilgang på offentlig støtte til produksjon/skalering Tilgang på industriell kompetanse vurderes bedre: Tre av fem er helt eller delvis enig i at tilgangen er god.	Bedriftene savner økonomisk risikoavlastning ved utvikling og bygging av produksjonsanlegg. Legemiddelbransjen opplever svak tilgang på nødvendig industriell kompetanse. Bistand til digitalisering av produksjonsprosesser og kvalitetssystemer etterspørres særlig av digital helse-bedriftene.
Internasjonal ekspansjon (eksport) (CRI 3-6)	Svært kapitalkrevende investeringer i produksjonskapasitet, organisasjon og markeds-/distribusjons-apparat	Svært få (6 %) opplever god tilgang på offentlig lån og garantier til eksport.	Bedriftene etterspør bistand fra virkemiddelapparatet og norske myndigheter i eksport-markedene. Særlig digital helse tror eksportrettede virkemidler vil ha en stor effekt.

Vedlegg E – Oversikt over legemiddelprodusenter i Norge

Rapporten i dette vedlegget er utarbeidet av og gjengitt med tillatelse fra The Life Science Cluster. Den gir oversikt over legemidler som produseres i Norge, hvilke selskaper som produserer legemidlene samt og hvilken kompetanse som finnes i Norge innen legemiddelproduksjon. Vurderinger og anbefalinger som fremkommer nedenfor er ikke en del av mulighetsstudien, men The Life Science Cluster har vært representert i prosjektgruppen.

Prosjekt Produksjon, Anbefaling 3 og 4: - Til offentlig distribusjon

3. Kartlegge dagens produksjonskapasitet og kompetanse og behov for økt kapasitet, kompetanse og eventuell nyetablering/investering

4. Utarbeide en nasjonal strategi for opprettholdelse av produksjonskompetanse

Ansvarlig: The Life Science Cluster, med innspill fra Legemiddelindustrien, andre industribedrifter, Sykehusapotekene og Serviceproduksjon, instituttsektor og andre. Se kapittel 4.3 for en liste over de som har bidratt.

Sammendrag:

Det er gjennomført en kartlegging blant ulike norske aktører med kompetanse relatert til produksjon av ingredienser og ferdige legemidler. De industrielle produksjonsbedriftene i Norge besitter teknologi og kompetanse til å produsere de fleste legemiddelformer det i dag er mangel på; både kjemiske og biologiske aktive ingredienser, samt ferdigvare i flytende form og som tabletter. Sykehusapotekene og Serviceproduksjon er viktige medspillere for god beredskap, og representerer desentralisert kompetanse og kapasitet på tillaging av medisiner under apoteklovgivningen. Det er per i dag ikke produksjon av antibiotika i Norge, verken som API eller ferdigvare, men vi har sterke kompetansemiljøer for utvikling av og produksjon av antibiotika og for en rekke andre typer legemidler inkludert vaksiner. Dette gjør at vi har et utmerket grunnlag for å kunne etablere mer produksjon av kritiske legemidler i Norge. Det mangler imidlertid infrastruktur for regulatorisk utvikling av legemidler, og det er svært mangelfull opplæring innen regulatoriske forhold og produksjon i utdannessystemet.

Et livskraftig produksjonsmiljø er en forutsetning for legemiddelberedskap, og vi foreslår at ***myndighetene sørger for å ivareta nasjonale beredskapsinteresser gjennom å opprettholde og videreutvikle en internasjonalt konkurransedyktig norsk farmasøytisk industri.***

Vi foreslår en trinnvis strategi med offentlig-privat samarbeid hvor de enkle grepene kan tas først, parallelt med prosjektering og planlegging av de mer omfattende aktivitetene. Det offentlige må ta sin rolle som kunde/ oppdragsgiver og for investeringer i infrastruktur, og det private bidra med teknologisk og kommersiell kompetanse.

- A. Lavthengende frukter – Sikre beredskap av legemidler som allerede produseres i Norge ved å få på plass beredskapsavtaler med produksjonsbedriftene i Norge. Kan startes umiddelbart.
- B. Videreutvikling basert på eksisterende norsk legemiddelproduksjon – Sikre beredskap av flere produkter av samme kategori som allerede produseres i Norge. Dette bør gjøres gjennom langsiktige beredskapsavtaler (10-20 år) som muliggjør at produsenter kan utvide sin portefølje med nye kritiske legemidler, med Norge, Norden og eventuelt EU som marked.
- C. Norsk legemiddelproduksjon til neste nivå – Sikre beredskap av antibiotika og andre kritiske legemidler som per i dag ikke produseres i Norge, gjennom offentlig/privat samarbeid i et *Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon*. Det foreslås etablering av en flerbruks fleksibel FoU-enhet og en antibiotikafabrikk. Senteret bør dessuten inkludere alle relevante eksisterende produksjons- og FoU-miljøer som «noder» med hver sin spesialfunksjon. Koordinering av ressurser og infrastruktur vil muliggjøre effektiv utnyttelse både ved beredskapsbehov og i vanlig drift, og sikre økonomisk bærekraft.

Bedriftene viser et sterkt engasjement for å videreutvikle produksjonsmiljøet og å styrke norsk beredskap, og en rekke konkrete initiativer foreslås.

Innholdsfortegnelse

1	Innledning som beskriver utfordringen	154
2	Vurdering av anbefalingen(e) beskrevet i rapporten	155
3	Beskrivelse av hva som skal oppnås (mål)	156
4	Beskrive hvordan målet kan oppnås	157
4.1	Kartlegging av dagens produksjonskapasitet og kompetanse, og behov for økt kapasitet og nyinvesteringer	158
4.1.1	Kartlegging	158
4.1.2	Behov for økt kapasitet og nyinvesteringer	158
4.2	Nasjonal strategi for opprettholdelse av produksjonskompetanse	160
4.2.1	Lavhengende frukter – Beredskap av legemidler som allerede produseres i Norge	162
4.2.2	Videreutvikling basert på eksisterende norsk legemiddelproduksjon	163
4.2.3	Norsk legemiddelproduksjon til neste nivå – Beredskap av smalspektret antibiotika og andre kritiske legemidler som per i dag ikke produseres i Norge	165
4.2.4	Forutsetninger	168
4.3	Involverte aktører	170
5	Milepælsplan frem til måloppnåelse	171
6	Referanser	173
	Vedlegg 1: Kartlegging av dagens produksjonskapasitet og kompetanse	174
1	Kompetansegrunnlag for utvikling og produksjon av legemidler generelt, inkludert litt om utdanningstilbud	174
1.1	Trinn 1, Forskning:	174
1.2	Trinn 2, Laboratoriebasert produktutvikling:	175
1.3	Trinn 3, Oppskalering, prosessutvikling, regulatorisk fokus:	175
1.4	Trinn 4, Produksjon av produkt for klinisk fase 1-2:	177
1.5	Trinn 5, Produksjon av produkt for klinisk fase 3, og Trinn 6, Kommersiell produksjon:	177
2	Kompetansegrunnlag for utvikling og produksjon av aktiv farmasøytisk ingrediens (API) av ulike typer	178
3	Utviklings- og produksjonskapasitet for ulike typer aktiv farmasøytisk ingrediens (API), inkludert behov for nyetableringer	179
4	Produksjonskompetanse og kapasitet for ulike typer ferdig legemiddel	183
5	Apotekproduksjon – Kompetanse og kapasitet	185
6	Behov for økt kapasitet, kompetanse og eventuell nyetablering/investering for å sikre god legemiddelberedskap	187
6.1	Industrirettet utdanning	187
6.2	Infrastruktur for utvikling og beredskapsproduksjon – offentlig-privat samarbeid	188

6.2.1	Produktutvikling	188
6.2.2	Opprensing av legemiddelingredienser	189
6.2.3	Antibiotikaproduksjon	189
Vedlegg 2: Konkrete forslag til prosjekter for å bedre beredskapen i Norge		190
1	Beredskapsavtaler på produkter som allerede produseres i Norge	190
1.1	Diabeteslegemidlet Metformin, produsert av Vistin Pharma AS	190
1.2	Smertestillende legemidler og lokale anestetika i flytende form, produsert av Curida AS	190
1.3	Smertestillende tabletter produsert av TPI Norway	191
2	Beredskap av flere produkter ved at produksjonsbedrifter i Norge utvider porteføljen	191
2.1	Ferdigvareproduksjon	191
2.2	Produksjon av kjemiske API – virkestoff	191
2.3	Produksjon av biologiske API - virkestoff	192
2.3.1	Cellebasert produksjon av inaktiverede virus antigen, ved Pharmag Zoetis	192
2.3.2	Cellebasert produksjon av antistoffer, ved Diatec Monoclonals	192
2.3.3	Opprensing av API – virkestoff i hht GMP	193
3	Beredskap av antibiotika og andre kritiske legemidler	193
3.1	Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon med FoU-enhet og antibiotikafabrikk – mulig samarbeid med industrien	194

Innledning som beskriver utfordringen

Koronavirusutbruddet har aktualisert beredskapsdebatten i Norge, og har demonstrert sårbarheten i samfunnet vårt relatert til avhengighet av import for alt fra verneutstyr til legemidler. I løpet av de siste femten årene har det skjedd en nedbygging av farmasøytisk produksjon i Norge på grunn av manglende lønnsomhet og manglende prioritering av beredskap fra myndighetenes side. Tilsvarende nedbygging har også skjedd i mange andre vestlige land, med utflagging av produksjon, og da i særdeleshet produksjon av råvarer og API (Active Pharmaceutical Ingredient – virkestoff) til India og Kina. En del ferdigvareproduksjon har de siste årene blitt hentet hjem igjen, men denne er avhengig av tilgang på importert virkestoff og andre råvarer, som fremdeles i stor grad produseres i Asia.

Helsedirektoratet har utarbeidet rapporten «Nasjonal legemiddelberedskap - delrapport: Legemiddelproduksjon» (IS-2873, referanse 1), som på en dekkende måte beskriver situasjonen. Rapporten viser med all tydelighet at parallelt med at ulike instanser i løpet av de siste ti årene har anbefalt en rekke tiltak for å forbedre beredskap og legge til rette for legemiddelproduksjon, har flere produksjonsenheter i Norge, både av offentlig og privat karakter, blitt lagt ned. Deriblant kan nevnes: 2011 – Nycomed legger ned produksjon i Lillogata på Storo. Dermid ble deres beredskapsavtale som innebar rullerende lager av en rekke legemidler terminert; 2013 - AlPharma /Xellia flagger ut antibiotikaproduksjonen på Skøyen, Oslo; 2017 – Folkehelseinstituttets produksjonsenhet for vaksiner og andre legemidler legges ned.

Denne situasjonen har vært velkjent i miljøet. Samtidig er det en kjent sak at Norge er internasjonalt konkurransedyktige på avansert teknologisk produksjon som krever høyt utdanningsnivå og har

strengt krav til kvalitet. Klyngen The Life Science Cluster ble derfor etablert i 2016 motivert ut fra et ønske om å snu den negative utviklingen og bidra til ny verdiskaping og eksportindustri fra Life Science, inkludert ny legemiddelproduksjon i Norge.

Helsenæringsmeldingen (Meld. St. 18 (2018–2019), ref 5) og Menons rapporter «Helsenærings verdi» (2017, 2018, 2019, 2020, ref 2) beskriver at vi har en voksende helsenæring i Norge der størstedelen av inntektene kommer fra farmasøytisk produksjon. Dette er et område Norge er internasjonalt konkurransedyktige på, og det er en industri som kan spille en viktig rolle i å dekke eksportgapet etter oljen.

Som klynge setter vi stor pris på at Prosjekt Produksjon er igangsatt med det formål «å iverksette relevante tiltak foreslått i rapporten fra Helsedirektoratet» (1). Vi ser også at det offentlige må legge penger på bordet for at nødvendige tiltak skal kunne realiseres. Det må offentlig-privat samarbeid til.

The Life Science Cluster har fått ansvaret for følgende punkter under Legemiddelverket (SLV)'s Prosjekt Produksjon:

3. Kartlegge dagens produksjonskapasitet og kompetanse og behov for økt kapasitet, kompetanse og eventuell nyetablering/investering
4. Utarbeide en nasjonal strategi for opprettholdelse av produksjonskompetanse

Til punkt 3:

For å kunne kartlegge kapasitet og kompetanse for produksjon, er det relevant å inkludere utvikling og produksjon av både virkestoff og ferdig produkt, og vi forsøker i det følgende å skape et helhetlig bilde av nåsituasjonen inkludert styrker, kompetansegrunnlag, potensiale og behov. Vi har fokusert på industriell produksjon, men har også inkludert Apotekproduksjon i kartleggingen da denne kan ha en viktig rolle for å dekke akutte beredskapsbehov. Vi oppsummerer resultatene fra kartleggingen, beskriver sentrale aktører, og foreslår områder som bør styrkes i lys av et helhetlig verdikjedeperspektiv. Formålet er slik vi ser det å sikre en komplett verdikjede med kompetanse og kapasitet for beredskapsproduksjon av livsviktige produkter, så vel som for næringsutvikling.

Til punkt 4:

På bakgrunn av kartleggingen i punkt 3, har vi skissert forslag som kan ligge til grunn for en nasjonal strategi for å opprettholde og videreutvikle produksjonskompetanse i Norge, inkludert konkrete eksempler på hva enkeltbedrifter kan bidra med. Vi stiller oss til rådighet for myndighetene i en videre prosess for å konkretisere og iverksette en slik nasjonal strategi.

Et tydelig budskap fra eksisterende legemiddelprodusenter i Norge er følgende:

Den eneste måten å opprettholde produksjonskompetanse på, er ved å sikre at det finnes et livskraftig produksjonsmiljø i Norge.

Vurdering av anbefalingen(e) beskrevet i rapporten

Rapporten fra Helsedirektoratet (1) anbefaler at det bør legges til rette for økt nasjonal, nordisk og europeisk produksjon av legemidler, og poengterer behovet for offentlige insentiver både økonomisk og regulatorisk, for å realisere dette. Videre legges det vekt på at virksomheten må organiseres på en måte som sikrer lønnsomhet. Vi støtter fullt ut disse anbefalingene, og legger dem til grunn for arbeidet med vår kartlegging.

Rapporten påpeker behovet for en videre utredning av spørsmålet om det skal fokuseres både på produksjon av API (Active Pharmaceutical Ingredient – virkestoff) og /eller innkjøp av virkestoff og råvarer for definerte legemidler med den hensikt å produsere bruksferdig legemiddel. Vi mener at dette ikke bør være et enten eller, men at det må gjøres uavhengige vurderinger av ulike typer virkestoff og ferdig produkt. Dette er et av områdene vi vil fokusere på. Vår anbefaling vil være å arbeide for å få på plass forpliktende samarbeid i Norden/ Europa for å sikre gjensidig leveranse av både av sentrale virkestoff og ferdigvare legemiddel. For å få til dette bør norske legemiddelmyndigheter ta en aktiv rolle i dialog med andre lands legemiddelmyndigheter, og vi vil dessuten anbefale at initiativet løftes til politisk / ministernivå evt. Nordisk Råd, for å få den nødvendige gjennomslagskraft. Gjennom et nordisk/europeisk samarbeid kan man oppnå større bredde i beredskapen og bedre økonomi for bedriftene, i forhold til om hvert land skal sørge for seg.

Videre påpeker rapporten at det må foretas en kartlegging av hvilke legemidler det er viktig å kunne produsere i Norge. Det foreligger lister over legemidler som bør prioriteres i beredskapsøyemed. Vi mener altså at videre prioritering må løftes, og at det bør foretas en strategisk fordeling i et nordisk (evt. europeisk) perspektiv.

Vi vil i det følgende belyse hvilke legemidler/ legemiddeltypen det er gode argumenter for å produsere lokalt ut fra Norges særegne behov og kompetansebase. Vi vil også påpeke legemiddeltypen hvor Norge bør satse på å videreutvikle produksjon, i den grad det fremkommer at Norge har potensielle fortrinn når det gjelder kompetansebase eller på andre måter.

Et hovedfokus for oss har vært å kartlegge hvilken kompetanse og kapasitet som finnes i Norge i dag, og tydeliggjøre områder der det er behov for å styrke både kompetanse, kapasitet og infrastruktur. Vi skisserer dessuten en strategi for å videreutvikle og opprettholde produksjonskompetansen for legemidler, og presenterer noen helt konkrete forslag utarbeidet i samarbeid med de aktuelle bedriftene. Disse konkrete forslagene tar ikke mål av seg til å gi en uttømmende liste over hva som bør igangsettes, men må ses på som konkrete eksempler på bedriftenes interesse og engasjement for å styrke beredskap og næringsutvikling innen legemiddelproduksjon i Norge.

I arbeidet har vi fått innspill fra sentrale aktører både fra utdannessystemet, instituttsektoren, sykehusapotek og Serviceproduksjon i tillegg til privat næringsliv. Se kapittel 4.3 for en liste over de som har bidratt.

Beskrivelse av hva som skal oppnås (mål)

Målet for delprosjektet er å gi et faktagrunnlag for inngåelse av konkrete beredskapsavtaler med bedrifter i Norge, og illustrere viktigheten av samarbeid om beredskapsproduksjon innad i Norden eller EU. Vi har gjort dette gjennom å kartlegge kompetanse og kapasitet for legemiddelproduksjon i Norge, inkludert eventuelle mangler og investeringsbehov, samt å gi innspill til en nasjonal strategi for å opprettholde og **videreutvikle** produksjonskompetanse i Norge. Vi har intervjuet og hatt dialog med en rekke aktører fra universiteter, forskningsinstitutter, virkemiddelapparat og privat industri i Norge (se kapittel 4.3).

Oppsummert har innspillene bidratt til at vi kan formulere som overordnet mål å sikre beredskap gjennom målrettede avtaler med kompetente produksjonspartnere, og gjennom å tilrettelegge for økt legemiddelproduksjon i Norge.

Og for å oppnå dette, foreslår vi at det vedtas en nasjonal strategi hvor **myndighetene sørger for å ivareta nasjonale beredskapsinteresser gjennom å opprettholde og videreutvikle en internasjonalt konkurransedyktig norsk farmasøytisk industri.**

Denne ordlyden er direkte oversatt fra regjeringens strategi for forsvarsberedskap, Meld. St. 9 (2015–2016): *Regjeringens hovedmål med meldingen er å ivareta nasjonale sikkerhetsinteresser gjennom å opprettholde og videreutvikle en internasjonalt konkurransedyktig norsk forsvarsindustri.*

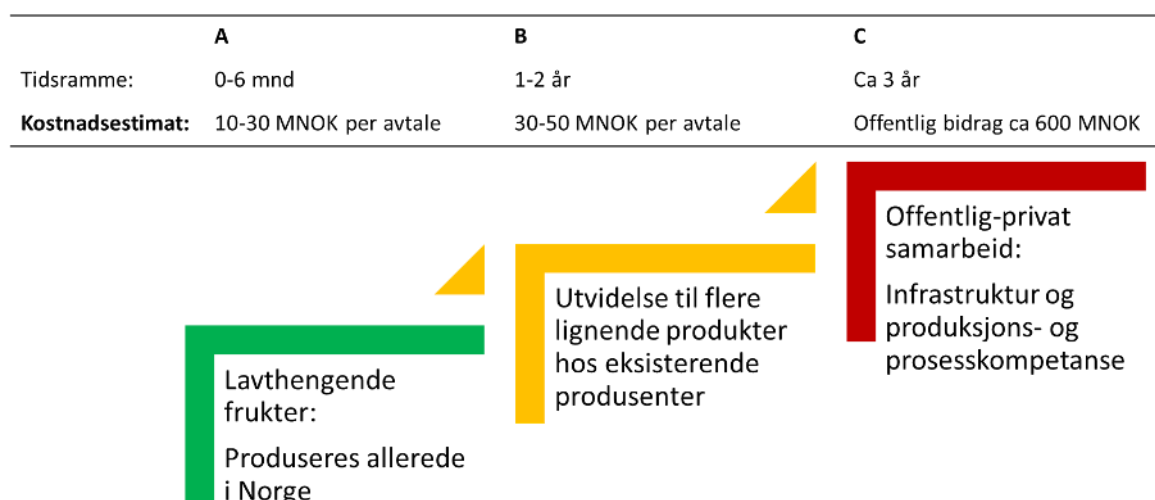
Parallellen er åpenbar.

Beskrive hvordan målet kan oppnås

Vi tror at målet oppnås best om myndighetene ser verdien av å se beredskap og næringsutvikling i sammenheng. Vi mener det er viktig å bygge på det som finnes av eksisterende legemiddelindustri og sørge for at nyetableringer som gjøres med henblikk på beredskapsproduksjon, samtidig styrker de kompetansemiljøene eksisterende industri representerer.

For å muliggjøre dette, foreslår vi en trinnvis strategi hvor de enkle grepene kan tas først, parallelt med prosjektering og planlegging av de mer omfattende aktivitetene. Den trinnvise tilnærmingen er illustrert i Figur 1, og kan beskrives som følger:

- A. Lavthengende frukter – Sikre beredskap av legemidler som allerede produseres i Norge ved å få på plass beredskapsavtaler med produksjonsbedriftene i Norge
- B. Videreutvikling basert på eksisterende norsk legemiddelproduksjon – Sikre beredskap av flere produkter av samme kategori som allerede produseres i Norge. Dette må gjøres gjennom langsiktige beredskapsavtaler (10-20 år) som muliggjør at produsenter kan utvide sin portefølje med nye kritiske legemidler, med Norge, Norden og eventuelt EU som marked.
- C. Norsk legemiddelproduksjon til neste nivå – Sikre beredskap av antibiotika og andre kritiske legemidler som per i dag ikke produseres i Norge, gjennom offentlig/privat samarbeid i et *Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon*.



Figur 1: Trinnvis tilnærming til bedret legemiddelberedskap i Norge

Sentralt i virkeliggjøringen av en slik strategi, står samordning og samarbeid i regi av et *Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon*. Et slik senter bør samordne all beredskapsproduksjon, og omfatte eksisterende produksjonsbedrifter i tillegg til en ny enhet for produksjon av antibiotika virkestoff og/eller ferdigvare, og andre produkter med tilsvarende kompleksitet, f.eks. vaksiner.

Kraftfulle internasjonale aktører står klare til å bidra for å realisere dette. Senteret bør også inkludere en flerbruks utviklingsenhet, i form av et sterkt FoU-senter for regulatorisk produktutvikling. Dette vil gi fleksibilitet og kunne ivareta fremtidige beredskapsbehov.

I det følgende vil vi oppsummere resultatene av kartleggingen, påpeke både styrker og mangler, og gi innspill til en nasjonal strategi med utgangspunkt i punktene ovenfor. Konkrete aktiviteter anbefales, og det skisseres en tentativ milepælsplan med tilhørende kostnadsestimat for de første tre årene. Hensikten med dette er å gi myndighetene et første beslutningsgrunnlag, slik at en plan for styrking av norsk beredskapsproduksjon kan utvikles, vedtas og implementeres.

Kartlegging av dagens produksjonskapasitet og kompetanse, og behov for økt kapasitet og nyinvesteringer

Kartlegging

Kartleggingen ble gjennomført ved at spørreskjema ble sendt til både industrielle og offentlige legemiddelprodusenter i Norge inkludert Sykehusapotekene og Serviceproduksjon, samt til andre virksomheter med tilsvarende og relevant spesialistkompetanse. I skjemaene ble de bedt om å spesifisere sin nåværende kompetansebase, størrelse på utviklings og produksjonsmiljø og type produkter. De ble også spurt om eventuell interesse for å bidra til beredskap og eventuelt etablering av et mulig fremtidig senter for beredskapsproduksjon / farmasøytisk produksjon. Resultatene av kartleggingen er presentert i Vedlegg 1. Bedrifter som ønsket å bidra til forbedret beredskap, ble kontaktet for intervju hvor de fikk mulighet til å spesifisere sine interesser og mulighetene de ser for sin bedrift i et norsk beredskapsperspektiv. Innspill fra disse intervjuene er lagt til grunn for vårt forslag til strategi i kapittel 4.2. Spesifikke prosjekter som ble skissert er presentert i Vedlegg 2.

Ved fremtidige beredskapsbehov bør Norge ta vår del av ansvaret og sikre beredskap av noen produkter, og ikke være ensidig avhengig av å handle produkter hos andre land. På den måten vil vi også ha kritiske byttevarer som forhindrer at vi blir satt på sidelinjen.

Kartleggingen viser at de industrielle produksjonsbedriftene i Norge besitter teknologi og kompetanse til å produsere de fleste legemiddelformer det i dag er mangel på, det vil si både kjemiske og biologiske aktive ingredienser, samt ferdigvare i både flytende form og som tabletter. Bedriftene viser dessuten et sterkt engasjement for å bidra til å videreutvikle produksjonsmiljøet og øke kapasiteten, og derved styrke norsk beredskap. Sykehusapotekene og Serviceproduksjon er også viktige medspillere for god beredskap, og representerer desentralisert kompetanse og kapasitet på tillaging av medisiner under apoteklovgivningen.

Antibiotika er en konkret produktgruppe der det kan oppstå kritiske mangelsituasjoner. Det er per i dag ikke produksjon av antibiotika i Norge, verken som API eller ferdigvare. Vi har imidlertid sterke kompetansemiljøer for utvikling av nye antibiotikaprodukter og produksjonsprosesser, samt for en rekke andre typer legemidler inkludert vaksiner. Dette gjør at vi har et utmerket grunnlag for å kunne etablere mer produksjon av kritiske legemidler i Norge, inkludert antibiotika. Se nærmere beskrivelse i vedlegg 2 del 3.

Behov for økt kapasitet og nyinvesteringer

For å kunne ta norsk produksjon av legemidler til et nytt nivå for sikre god beredskap av både eksisterende og nye innovative legemidler, er det behov for å styrke så vel utdannelse som infrastruktur langs hele verdikjeden. Dette er beskrevet i mer detalj i Vedlegg 1.6.

Tabell 1 illustrerer verdikjeden av legemidler, og viser at Norge har et godt kompetansegrunnlag i forskning, hvor kapasiteten er vesentlig større enn det som tas ut senere i verdikjeden. Med nåværende og planlagt satsing på livsvitenskap ikke minst ved Universitetet i Oslo, er det grunn til å tro at medisinsk innovasjon vil fortsette å øke i Norge i de nærmeste årene, og det kan inkludere nye, livsviktige legemidler. Utvikling av et nytt legemiddel starter i laboratoriet, og som tabellen illustrerer er det stor aktivitet og god kapasitet for laboratoriebasert produktutvikling i Norge. Mange gründerbedrifter mangler imidlertid grunnleggende regulatorisk kompetanse, og noen savner infrastruktur for dyreforsøk.

For oppskalering, prosessutvikling, rensing og produksjon for kliniske studier i tidlig fase har Norge utmerket kompetanse når det gjelder ulike typer legemidler, men kapasiteten er svært begrenset, og både små og store bedrifter søker seg til utlandet for å komme gjennom denne fasen. Erfaringen er at de da forblir i utlandet også for kommersiell produksjon. For at flere prosjekter kan videreutvikle seg fra laboratoriet og produktene kan produseres i en skala som gjør at de kan testes ut i kliniske studier og eventuelt senere skape nye kommersielle muligheter for Norge, mangler både infrastruktur og tilgang på kompetanse som ivaretar regulatoriske krav.

Når det gjelder produksjon i større kvanta, inkludert kommersiell skala, har Norge som nevnt utmerket generell kompetanse på legemiddelproduksjon, mens kapasiteten per i dag er begrenset. Utviklings- og produksjonskapasitet av legemidler produsert ved biologisk produksjon (fermentering i bakterier eller produksjon i mammalske celler), er spesielt begrenset. Se Vedlegg 1 1.2 for detaljer på ulike typer aktiv ingrediens, og kompetansegrunnlaget for utvikling og produksjon av aktive ingredienser i Norge.

Tabell 1: Generell kompetanse og kapasitet inkludert infrastruktur, for utvikling og produksjon av nye legemiddel ingredienser og ferdige legemidler i Norge. Hvert trinn i verdikjeden representerer spesifikke behov m.h.p. infrastruktur og kompetanse.

Trinn	1	2	3	4	5	6
Aktivitet	Forskning	Lab-basert produkt-utvikling	Oppskalering, prosessutvikl. Regulatorisk fokus	Produksjon for klinisk fase 1 og 2	Produksjon for klinisk fase 3	Kommersiell produksjon
Kompetanse	God	Finnes, men må styrkes for å kunne videreutvikle legemiddelproduksjon i Norge	Finnes, men må styrkes for å kunne videreutvikle legemiddelproduksjon i Norge	Finnes, men må styrkes for å kunne videreutvikle legemiddelproduksjon i Norge	God	God
Kapasitet	God	God	Er svært begrenset, må styrkes	Er svært begrenset, må styrkes	Finnes, men må styrkes for å kunne videreutvikle legemiddelproduksjon i Norge	Finnes, men må styrkes for å kunne videreutvikle legemiddelproduksjon i Norge

	God		Finnes, men må styrkes for å kunne videreutvikle legemiddelproduksjon i Norge		Er svært begrenset, må styrkes
---	-----	---	---	--	--------------------------------

For at flere råvarer og aktive ingredienser av betydning for beredskap skal kunne produseres i Norge, er det behov for tilgjengelig infrastruktur med relevante fasiliteter, utstyr og kompetanse for **utvikling** av produktene i Norge. Dette er et behov som meldes inn fra både små og store aktører som driver med utvikling av nye produkter. Det kan til dels imøtekommes ved bedre koordinering av tilgjengelige ressurser, men for å sikre tilstrekkelig kapasitet, er det behov for nyinvesteringer. Spesielt understrekes behovet for infrastruktur for utvikling av nye aktive ingredienser, både kjemiske og biologiske, inkludert antibiotika. Det foreslås at dette etableres som en flerbruks FoU-senter med felles infrastruktur, inkorporert i *Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon*, se 4.2.3.

Det understrekes spesielt at tilgjengelig infrastruktur av denne typen kan representere et konkurransefortrinn for Norge, også i beredskapssammenheng. Det kan nemlig være avgjørende for hvor internasjonale selskaper som driver med aktiv produktutvikling og produksjon av kritiske legemidler og diagnostiske produkter, vil velge å utvikle sin virksomhet. Dette beskrives nærmere i kapittel 4.2.3 og i Vedlegg 1, 6.2 og med konkrete innspill fra mulige industripartnere i Vedlegg 2, 3.1.

Ved etablering av et *Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon* med en tilhørende sterk flerbruks FoU-enhet, samt ved styrking av utdannelsetilbud innen regulatorisk- og produksjonskompetanse, vil både gule og røde felter i figuren over, bli grønne.

Nasjonal strategi for opprettholdelse av produksjonskompetanse

Produksjonskompetanse er en nøkkel til legemiddelberedskap. Legemiddelproduksjon er omfattet av en rekke krav, både av regulatorisk og praktisk art. Det å igangsette industriell produksjon av ett eneste nytt legemiddel, krever i tillegg til selve produkt- og prosessutviklingen en omfattende dokumentasjonspakke («file» eller «dossier») i henhold til europeisk regelverk som må godkjennes av myndighetene for å få produksjonstillatelse. Personalet må ha oppdatert kunnskap både på produksjon, prosesser og analyser, og de trenger erfaring med å operere i et renromsmiljø og dokumentere i detalj alle arbeidsoperasjoner i henhold til Good Manufacturing Practice (GMP). Dette er et rammeverk som skal ivareta pasientsikkerhet ved å sikre konsistent kvalitet av produktene. Alt må dokumenteres, inkludert lokaler, utstyr, råvarer, produksjonsprosesser, analyser av produktet, personell etc. Denne type kompetanse er ferskvare, slik at et livskraftig produksjonsmiljø er en forutsetning for at produksjonskompetanse for legemidler skal kunne opprettholdes og videreutvikles.

For å sikre god beredskap av kritiske legemidler, anbefales det at Norge inngår i et nordisk / europeisk samarbeid med forpliktende avtaler, hvor nøkkelprodukter fordeles mellom ulike land. For å få til dette bør norske legemiddelmyndigheter ta en aktiv rolle i dialog med andre lands legemiddelmyndigheter, og vi vil dessuten anbefale at initiativet løftes til politisk / ministernivå evt. Nordisk Råd, for å få den nødvendige gjennomslagskraft. I praktisk oppfølging av et slikt samarbeid, vil de koordinerende funksjonene som er foreslått i dette Prosjekt Produksjon, både «Operativt forum» og «Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon» (se nedenfor), ha sentrale roller.

Gjennom et nordisk/europeisk samarbeid kan man oppnå større bredde i beredskapen og bedre økonomi for bedriftene, i forhold til om hvert land skal sørge for seg. Dette for å redusere kostnad og risiko, og øke markedet/ inntekspotensialet for de produktene som Norge velger å produsere. Antibiotika som har gått av patent er kanskje den type legemiddel som har aller lavest lønnsomhet (se Vedlegg 1, 6.2). Dessuten kreves spesialbygde fabrikker med dedikerte produksjonslinjer til dels per produkt, til en investeringskostnad på flere hundre millioner kroner. Til sammenligning er markedet for PenicillinV, Norges mest solgte smalspektrerte pencillin, ca 30 MNOK årlig, og det totale antibiotikamarkedet i Norge er på omkring 500 MNOK årlig (4). Det er derfor ingen private aktører som ser seg tjent med å etablere denne type produksjon om det ikke garanteres lønnsomhet gjennom avtaler med myndighetene. Om man ser på aggregerte tall for Norge, Sverige og Finland, utgjør markedet for PenicillinV ca 100 MNOK årlig. Et forpliktende samarbeid med f.eks. fem nasjoner i Norden, ville gi i størrelsesorden fem ganger så stort marked for de aktuelle produktene, og hvert land måtte sette opp egen produksjon av bare en femdel av antall medisiner. Gjennom et slikt samarbeid kunne også antibiotikaproduksjon bli kommersielt interessant.

Det er også viktig å være bevisst på at antibiotika og andre nøkkelmedisiner er hard valuta i dype internasjonale kriser, da enhver nasjon i krise er seg selv nærmest, og avtaler kan settes til side. Det må derfor foretas en grundig vurdering av hvilke spesifikke legemidler Norge må produsere selv til eget bruk og ha som «forhandlingskort», og hvilke andre typer produkter det vil være nyttig å ha kompetanse og infrastruktur for, i tilfelle samarbeidsavtaler annulleres.

Etter en periode med nedbygging av produksjonsaktivitet og utflagging av produksjon til Asia, er det nå ny giv i utvikling og produksjon av både virkestoff og ferdigvare legemiddel i Norge. Kartleggingen som er gjennomført, viser at det er stor interesse blant eksisterende utviklings- og produksjonsbedrifter for å delta aktivt i beredskapsproduksjon, og å bygge opp mer produksjon på en måte som ser beredskap og næringsutvikling i sammenheng. Dette er beskrevet nedenfor og i vedlegg 2. En grunnleggende forutsetning er å sikre en økonomisk bærekraftig forretningsmodell for den enkelte bedrift, og det er en felles forståelse i produksjonsmiljøet at beredskapsproduksjon i Norge bare kan realiseres som et offentlig-privat samarbeid.

I den sammenheng finner vi det betimelig å henvise til myndighetenes strategi på forsvarsområdet, slik det formuleres i Ny stortingsmelding om nasjonal forsvarsindustriell strategi Meld. St. 9 (2015–2016): *Regjeringens hovedmål med meldingen er å ivareta nasjonale sikkerhetsinteresser gjennom å opprettholde og videreutvikle en internasjonalt konkurransedyktig norsk forsvarsindustri.*

Hovedmål for en nasjonal strategi for legemiddelproduksjon, bør tilsvarende være at **myndighetene sørger for å ivareta nasjonale beredskapsinteresser gjennom å opprettholde og videreutvikle en internasjonalt konkurransedyktig norsk farmasøytisk industri.**

En måte å bidra til det på, etter modell fra Finland, at norske myndigheter f.eks. kan sørge for at sentrale legemiddelprodusenter forplikter seg til ikke å flagge ut produksjonen, men beholde virksomheten i Norge av beredskapshensyn, til en forhåndsavtalt pris.

I det følgende vil vi skissere hvordan en nasjonal strategi for å opprettholde og videreutvikle produksjonskompetanse kan utformes som en tretrinns modell for å bygge opp beredskapsproduksjon i Norge med utgangspunkt i det kompetansegrunnlaget vi har. Modellen tar mål av seg til å sikre en økonomisk bærekraftig videreutvikling av norsk legemiddelproduksjon.

- A. Lavthengende frukter – Sikre beredskap av legemidler som allerede produseres i Norge
- B. Videreutvikling basert på eksisterende norsk legemiddelproduksjon – Sikre beredskap av flere produkter av samme kategori som legemidler som allerede produseres i Norge
- C. Norsk legemiddelproduksjon til neste nivå – Beredskap av antibiotika og andre kritiske legemidler som per i dag ikke produseres i Norge

Denne strategien beskrives nedenfor.

Vårt forslag er at det etableres en nasjonal beredskapsenhet med ansvar for å koordinere aktivitetene. Denne enheten (ref. Operativt Forum i andre delprosjekter) bør etter vårt skjønn oppnevnes av HOD og være formelt organisert under Helsedirektoratet. Den kan enten inkorporeres som en offentlig enhet i det vi foreslår som et «*Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon*», eller være det offentliges oppdragsgiver vs et privat administrert Nasjonalt senter. Senteret er foreslått å omfatte alle aktører som per i dag er involvert i utvikling og produksjon av legemidler i Norge, og koordineringen vil muliggjøre effektiv utnyttelse av relevante ressurser både ved beredskapsbehov og i vanlig drift. Senteret beskrives mer detaljert i 4.2.3 nedenfor.

Lavthengende frukter – Beredskap av legemidler som allerede produseres i Norge

Norske legemiddelprodusenter leverer uten unntak til et internasjonalt marked, og de driver stort sett lønnsom forretning. Ingen av dem har i utgangspunktet «ledig kapasitet» for beredskapsproduksjon, og de har heller ikke «ledige ressurser» som står og venter på å få legge til rette for produksjon av nye produkter. For å komme i gang med et privat-offentlig samarbeid om beredskap på kort sikt, er vår anbefaling derfor at man tar utgangspunkt i eksisterende aktører i Norge, og som et første trinn sikrer beredskap av de produktene de allerede produserer. Dette er av interesse for alle de ferdigvareprodusentene som har relevante produkter i sin portefølje.

For å realisere dette, vil første trinn være at myndighetene får på plass beredskapsavtaler med de enkelte aktørene så raskt som mulig. Disse avtalene kan ENTEN være en avtale om produksjon av et gitt beredskapsvolum, det vil si en lagerbeholdning som produsenten garanterer skal være tilgjengelig, og som skiftes ut løpende for å sikre holdbarhet (mest relevant for aktiv farmasøytisk ingrediens), ELLER de kan være i form av et «abonnement» fra det offentlige som sikrer produksjonsbedriften finansieringen som skal til for å ha råstoff tilgjengelig og raskt skal kunne snu seg rundt og produsere for beredskap ett eller flere spesifikke legemidler man allerede har i porteføljen. Prisen på et slikt abonnement må da beregnes ut fra hva bedriften ellers ville fått av inntekter om de i stedet produserte for markedet i den aktuelle perioden. Slike offentlige midler vil muliggjøre at man kan forberede produksjon både praktisk og regulatorisk, kjøpe inn råvarer og ingredienser for lager, oppgradere utstyr for å sikre effektiv produksjon etc. Noen av produktene produseres på oppdrag fra internasjonale farmasøytiske selskap, og avklaring av rettigheter etc. må inkluderes i en planleggingsprosess.

Tabell 2: Oversikt over legemidler som produseres i Norge per i dag, og som det relativt enkelt kan etableres beredskapsavtaler for.

Bedrift	Legemiddel i produksjon	Kommentar
Vistin Pharma	Metformin aktiv ingrediens og komprimerbart pulver	Vil kreve produksjon av tabletter
Curida	Ferdigvare av smertestillende legemidler (e.g. paracetamol, ibuprofen) og lokale anestetika i flytende form	Har tidligere forberedt beredskapsavtaler med Forsvaret. Er klar til å igangsette dialog med myndighetene.
TPI Norway	Smertestillende legemidler (paracetamol, Ibuprofen, kodein og kodein kombinasjonstabletter) og metformin tabletter	Har produsert Metformintabletter gj. avtale med Karo Pharma. Kan ved direkte avtale med Vistin Pharma produsere metformintabletter for beredskap.
Fresenius Kabi	Infusjonsvæsker av ulike legemidler	Holder pr i dag beredskapslager av infusjonsvæsker gjennom anbud med Sykehusinnkjøp
Pharma Production	Oral flytende metadon, levometadon og nesespray til behandling av overdose (opioider).	
Diatec Monoclonals	Antistoffer	GMP og ISO 9000
GE Healthcare	Kontrastmidler og produkter for molekylær billeddiagnostikk	
IFE	Radiofarmasøytiske kreftlegemidler	

Bedrift	Legemiddel i produksjon	Kommentar
NMS	Kortlivede radiofarmaka til bruk i diagnose ved PET (Positron EmmisjonsTomografi)-skanninger.	
Ås produksjonslab	Flytende, ikke-sterile legemidler	Legemidlene produseres under 'Forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek'. Produceierskapet ligger enten hos Serviceproduksjon AS eller et sykehusapotek.
Kragerø tablettproduksjon	Tabletter, udrasjerte	
Sykehusapotekene Oslo, Rikshosp.	Sterile injeksjonspreparater på ampuller og små hetteglass	
Sjukehusapoteka Vest, SA Bergen	Sterile injeksjonspreparater på større hetteglass, salver og kremer	
Sykehusapotekene Oslo, Ullevål	Sterile løsninger til infusjon, salver, kremer, stikkpiller, kapsler og flytende, ikke-sterile legemidler	

Serviceproduksjon og Sykehusapotekene har også kompetanse for tillaging av medisiner, og disse har den fordel at de raskt kan snu seg rundt og produsere mindre volumer ferdigvare medisin i en krise under Apoteklovgivningen, forutsatt at den aktive farmasøytiske ingrediensen og andre evt. kritiske råvarer er tilgjengelig. Det bør avklares om Legemiddelverket i akutte kriser kan akseptere at kapasiteten til Serviceproduksjon kan utvides ved at også industrielle aktører kan produsere under Apoteklovgivningen, dvs. at markedsføringstillatelse ikke er påkrevet i ekstraordinære situasjoner. Dette bør sees i sammenheng med Delrapport 7 og 8.

Tabell 2 viser legemidler som produseres i Norge i dag, og hvor produsentene har uttrykt at de gjerne ser på muligheter for å få på plass beredskapsavtaler med det offentlige. I Vedlegg 2 har vi inkludert litt mer detaljert info på noen av disse prosjektene.

Videreutvikling basert på eksisterende norsk legemiddelproduksjon

Kartleggingen viser at Norge har kompetanse på å produsere både kjemiske og biologiske virkestoff (APIer), og ferdigvare i form av flytende produkter og tabletter. Ved at myndighetene legger til rette for lønnsomhet gjennom langsiktige beredskapsavtaler (10-20 år) for produkter av interesse, med fortrinnsvis nordisk eller europeisk samarbeid for å gi et tilstrekkelig markedsgrunnlag, vil eksisterende industri kunne utvide sine porteføljer til å inkludere både kritiske råvarer, APIer og ferdige legemidler. I Tabell 3 nedenfor har vi listet produsenter og hvilke typer produkter de kan vurdere å starte produksjon av, basert på deres eksisterende kompetanse.

For å komme videre med denne type prosjekter, er det nødvendig med et forarbeid hvor myndighetene med utgangspunkt i en liste av ønskelige produkter og virkestoffer (Ref delprosjekt 5 og 6) går i dialog med enkeltprodusenter for å se på hva som kan la seg gjøre og til hvilken pris, på basis av deres eksisterende kompetanse og kapasitet.

Produksjon av virkestoff /aktiv farmasøytisk ingrediens (API)

Når det gjelder API-produksjon, har Norge den største kompetansebasen innenfor kjemiske produkter. Her er GE Healthcare den suverent største aktøren fulgt av Vistin Pharma, Bayer og Kappa Bioscience. Disse aktørene har både utvikling og produksjon av avanserte kjemiske molekyler i sin portefølje, og forutsatt langsiktige salgavtaler med myndighetene, kan flere produkter produseres i Norge, se detaljer i Vedlegg 2 del 2.

Ferdigvareproduksjon

En legemiddelprodusent som har tilvirkertillatelse fra Legemiddelverket på ett eller flere produkter av en gitt kategori, f.eks. flytende produkter i definerte volum og emballasje, kan utvide porteføljen sin til å omfatte flere produkter i samme kategori ved å bygge på eksisterende kompetanse og øke sin kapasitet. For hvert enkelt produkt kreves imidlertid vesentlig forberedelse og innsats. Det må kjøpes inn råvarer, produksjonsprosessen må utvikles og etableres, og det må evt. investeres i nytt utstyr for å øke kapasiteten. Dessuten må det på plass en omfattende dokumentasjonspakke («file» eller «dossier») basert på regulatorisk kompetanse så vel som produktkompetanse, og denne må godkjennes av myndighetene for å få tilvirkertillatelse av produktet. Dette er arbeid som vil ta tid, i beste fall omkring ett år. Det bør utredes om det i krisesituasjoner kan lempes på kravene til markedsføringstillatelse, og avklares om industribedrifter eventuelt kan produsere for Serviceproduksjon under Apoteklovgivningen.

For at det skal lønne seg for en bedrift å igangsette en slik prosess, må det være avklart i forkant at det finnes et markedsgrunnlag, og at finansieringen er sikret, for eksempel i form av salgssavtaler eller beredskapsavtaler med myndighetene. Dette er beskrevet litt nærmere nedenfor under «Forutsetninger».

Eksisterende ferdigvareprodusenter både for flytende produkter (Curida) og for tabletter (Takeda i Asker og TPI Norway i Kragerø) er interessert i å se på muligheter for å utvide sin portefølje.

Vaksiner

Vaksineproduksjon er svært sentralt for beredskap, og via sitt sterke engasjement i CEPI, viser Norge tydelig at dette er et område hvor man ønsker å ta en aktiv rolle og et globalt ansvar. Derfor er det god grunn til at man også kan se på muligheten for å produsere noen av de vaksinene som utvikles i CEPI-programmet. Norge er i dialog med EU om tilgang til vaksiner, og internasjonal solidaritet og samordnet innsats må fortsatt holdes høyt. Når det gjelder vaksiner utviklet med felleskapets midler slik som tilfeller er for CEPI, må det være en forutsetning at nøkkelverktøy for produksjon, inkludert celletypen som produserer vaksinen, prosedyrer for produksjon og analyse etc., gjøres tilgjengelig. Den dagen en ny vaksine mot Covid-19 er utviklet, vil det være stort behov for produksjonskapasitet for å sikre at vaksinen gjøres tilgjengelig over hele verden, og det er da vesentlig at aktører med relevant kompetanse og kapasitet kan mobiliseres.

I Norge er det per i dag Pharmaq Zoetis (fiskevaksine) og Diatec Monoclonals (antistoffer) som har kommersiell biologisk produksjon med dyrking i mammalske celler, og de har kompetansen som skal til for å kunne igangsette produksjon av noen typer vaksiner, om dette prioriteres og de får tilgang til nøkkelverktøyene.

Dersom norske myndigheter legger til rette for det, er det mulig at virksomhetene enten selv eller fortrinnsvis i samarbeid med et *Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon* kan ta de nødvendige grepene for å få i gang norsk vaksineproduksjon for Covid-19 vaksine i løpet av en toårsperiode fra beslutningen tas. Se nærmere beskrivelse i Vedlegg 2, del 2.

For å få ut den ferdige vaksinen, må det også etableres opprensing i hht. GMP (se bl.a. Vedlegg 2, 2.3.3), og ferdigvareprodusenter må også stå klare. Ferdigvareproduksjon av en ny vaksine, vil kreve en tilsvarende forberedelse fra dem som et annet nytt produkt vil kreve (se lenger oppe).

Tabell 3: Oversikt over produsenter i Norge som eksplisitt har uttrykt at de kan vurdere å utvide porteføljen sin til flere produkter i samme kategori som de allerede produserer.

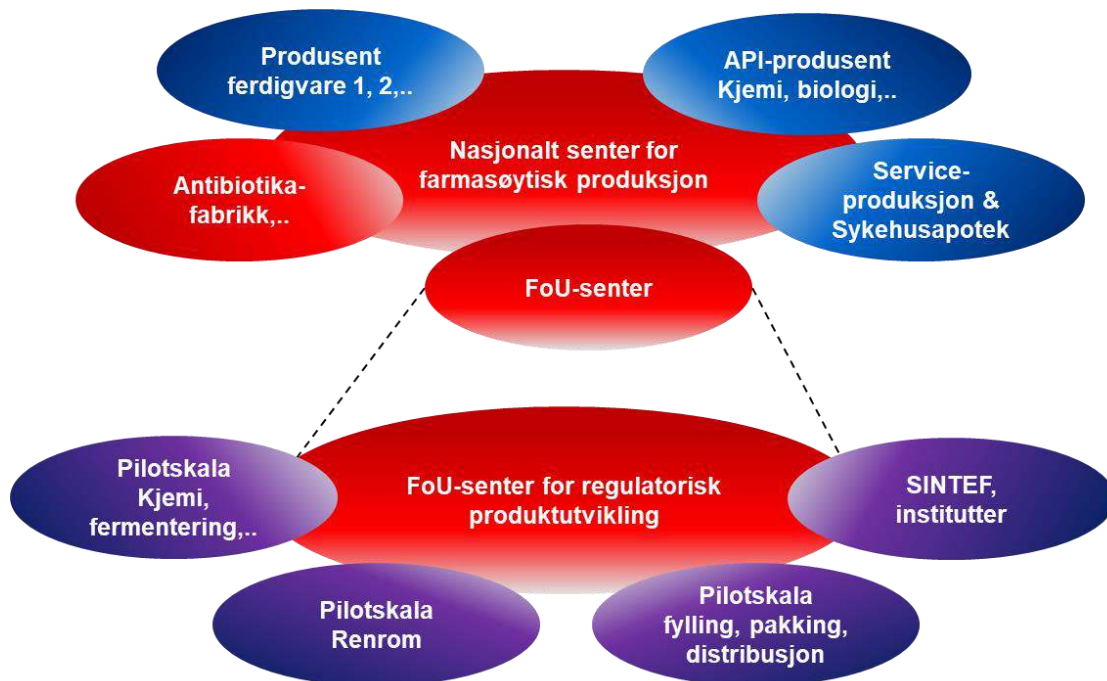
Produsent	Produkttype	Kategori
GE Healthcare	Råvare /aktiv ingrediens, og tilhørende ferdigvare	Kjemiske produkter
Vistin Pharma	Råvare /aktiv ingrediens	Kjemiske produkter
Kappa Bioscience Chemistry	Råvare /aktiv ingrediens	Kjemiske produkter
Pharmaq Zoetis	Råvare /aktiv ingrediens	Biologisk - Vaksine råekstrakt
Diatec Monoclonals	Råvare /aktiv ingrediens	Biologisk - Antistoffer
Curida	Ferdigvare	Flytende produkter
Takeda	Ferdigvare	Tabletter
TPI Pharma	Ferdigvare	Tabletter
Pharma Productions	Ferdigvare	Flytende produkter
Catapult Life Science	Ferdigvare	Flytende produkter

Norsk legemiddelproduksjon til neste nivå – Beredskap av smalspektret antibiotika og andre kritiske legemidler som per i dag ikke produseres i Norge

Det er per i dag ingen produsenter av antibiotika virkestoff i Norge, men vi har en solid kompetansebase for utvikling av den type produkter og produksjonsprosesser. Mange av produktene på myndighetenes beredskapslister, bl.a. antibiotika, har et svært begrenset marked i Norge, og selv med forpliktende avtaler med naboland, vil offentlige investeringer være en forutsetning for å kunne få opp produksjon av både virkestoff og ferdig produkt av antibiotika. For å kunne sikre best mulig avkastning på slike investeringer, er det derfor avgjørende å se på løsninger som kan sikre aktivitet og lønnsomhet i anleggene som helhet, også i perioder hvor det ikke er behov for beredskapsproduksjon. Dette vil kreve nye modeller for samarbeid og integrering av aktiviteter, og det er viktig med fleksibilitet for å kunne sikre beredskap av ulike produkter.

Alle kommersielle produsenter og også mange av de statlige aktørene som har deltatt i kartleggingen, uttrykker interesse for å delta i planlegging av et mulig offentlig-privat senter for farmasøytisk produksjon Norge, og mange ønsker å stille kompetanse til rådighet både for prosjektering og drift. Det må innledningsvis foretas en grundig analyse for å avklare hvilke produkter som prioriteres, og i hvilken grad de muliggjør flerbruk av utstyr og infrastruktur. Men basert på innspill vi har mottatt, bør et slikt senter inkludere en produksjonsenhet (fabrikk) for antibiotika virkestoff og / eller ferdigvare, og et tilhørende FoU-anlegg for produktutvikling og prosessforbedring, se Figur 2 nedenfor. Senteret bør planlegges slik at infrastruktur, personell, kompetanse og kvalitetssystemer m.m. i størst mulig grad kan utnyttes på tvers mellom FoU-anlegg og produksjonsvirksomhet. De enkelte samarbeidspartnerne i senteret vil være ansvarlige for sin egen drift og økonomiske bærekraft.

Figur 2: Et «Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon» som omfatter eksisterende legemiddelprodusenter som separate «noder», både industrielle og offentlige (blå), så vel som nyetableringer (rød). Nyetableringene omfatter en produksjonsenhet for antibiotika med et tilhørende flerbruks FoU-senter. Eksisterende aktører med infrastruktur og kompetanse tilpasset produktutvikling, er indikert som samarbeidspartnere til FoU-senteret (lilla).



Det nasjonale senteret bør motta oppdrag fra en koordinerende beredskapsmyndighet oppnevnt av HOD, tilknyttet Helsedirektoratet (se beskrivelse av «Operativt forum» i Delrapport som omhandler Anbefaling 2, 5 og 6). I tillegg til å omfatte en eventuell ny fabrikk for antibiotikaproduksjon med et tilhørende FoU-anlegg, bør det ideelt sett knyttes opp mot alle eksisterende legemiddelprodusenter så vel som andre aktører som kan bidra med infrastruktur eller kompetanse (SINTEF er ett eksempel). Vår anbefaling er at et slikt senter koordinerer all legemiddelberedskap i Norge, og at eksisterende produsenter inngår som samarbeidspartnere i «senteret». Gjennom koordinering og samarbeid i et slikt senter, kan også kapasiteten utnyttes bedre i «fredstid».

I figuren ovenfor er legemiddelprodusenter med tilvirkertillatelse for API eller ferdigvare, indikert å tilhøre selve produksjonssenteret. Aktører med infrastruktur og kompetanse i en skala tilpasset produktutvikling, er indikert som samarbeidspartnere til FoU-enheten. Dette kan også omfatte eksisterende produsenter.

På basis av innspill fra industrien, vil vi foreslå at FoU-enheten etableres som et flerbruks senter med infrastruktur for bioteknologisk produksjon (dyrking i bakterier og mammalske celler) og kjemisk syntese, hvor molekylerne også kan renses og modifiseres til nye legemiddelkandidater. Senteret må ha spesialkompetanse på regulatorisk produktutvikling, og det bør bygges slik at det kan benyttes for utvikling av ulike produkter av interesse for beredskapsproduksjon, og for nye legemiddelkandidater utviklet av norske virksomheter. Felles infrastruktur for utvikling av biologisk- og/eller kjemisk produserte produkter, etterspørres av både store og små aktører i Norge. Utleie av fasiliteter, utstyr og ekspertise på produktutvikling vil gi inntekter i perioder hvor ressursene ikke benyttes til beredskapsproduksjon.

Sterke internasjonale aktører stiller seg til rådighet for planlegging og prospektering, og vil gjerne bidra til virkeliggjøring av senteret i samarbeid med norske myndigheter. Praktiske innspill er presentert i mer detalj i Vedlegg 2 del 3, men kort oppsummert går de ut på følgende:

Xellia Pharmaceuticals (tidligere AlPharma), en sentral aktør i det globale antibiotikamarkedet, har vurdert å etablere en multipurpose enhet for utvikling og småskala produksjon av antibiotika, hvor også gründerbedrifter kunne få tilgang for å utvikle sine produkter. I utgangspunktet har dette vært planlagt for USA, men siden de har sin relevante FoU-avdeling i Norge, kunne de også være interessert i å se på muligheter her. Dette gjelder spesielt om norske myndigheter ønsker å være med på å finansiere infrastruktur for utvikling og produksjon av antibiotika i Norge. Det må imidlertid gjøres grundige vurderinger av hvilke antibiotikatyper som kan produseres, både med hensyn til lønnsomhet, og med hensyn på mulighet for sambruk av lokaler og produksjonslinjer. Xellia stiller sin kompetanse til disposisjon i det arbeidet.

Slik infrastruktur kan involvere et samarbeid med **GE Healthcare** (tidligere Nycomed), som har både FoU og produksjon i Oslo. GE Healthcare åpner for at det kan etableres nye bygg på deres tomt på Storo i Oslo, og selskapet er villig til å se på løsninger for å legge til rette for etablering av ny produksjonskapasitet og selskapsmodeller her. Selskapets unike kompetansebase kan også vise seg svært verdifull for å akselerere opplæring og utvidelse av kapabilitet for legemiddelproduksjon i Norge. Kompetansebasen til et slikt FoU-senter vil styrkes ytterligere ved at **Diatec Monoclonals**, en norsk produsent av biologiske legemidler (antistoffer), ser verdien av å kunne delta i prosjektering så vel som etablering av et slikt senter, og sørge for at det også skal kunne omfatte utvikling og produksjon av biologiske virkestoffer.

SINTEF har 30-års erfaring i samarbeid med AlPharma og senere Xellia, for etablering av nye produksjonsprosesser innenfor bakteriefermentering og prosessutvikling for antibiotika. De har også erfaring med andre produkter som kan produseres i bakterier. De vil derfor være en viktig samarbeidspartner for FoU-enheten for oppbygging av norsk antibiotikaproduksjon basert på industriell bioteknologi. Andre relevante medspillere for FoU-enheten er Catapult Life Science som har bygget opp renrom tilpasset produksjon for kliniske studier, og Pharma Productions, som har småskala renrom samt pakke- og fyllelinjer.

Først må imidlertid arbeidet starte med å avklare hva som er ønskelig: Produksjon av ett eller noen få antibiotika, virkestoff eller ferdig produkt, og i tilfelle hvilke(t). Dette bør baseres på en norsk strategi som utvikles i samarbeid med andre nordiske evt. europeiske land. Strategien kan bestå av ulike komponenter:

- Etablering av en API produksjonslinje og ferdigvare produksjonsanlegg i antibiotikafabrikken, med mindre fasiliteter hos eksisterende produsenter i Norge kan benyttes
- Etablering av et sikkerhetslager for utvalgte virkestoff/aktive farmasøytiske ingredienser (API) og ferdigvare produksjon i antibiotikafabrikken
- Etablering av sikkerhetslager for andre kritiske ferdigvarer for de produktene som ikke blir del av leveransen fra antibiotikafabrikken

I planleggingsfasen må det også avklares hvilke andre aktører som eventuelt også ønsker å bidra i etablering og drift av FoU-enhet så vel som for en eventuell antibiotikafabrikk i det Nasjonal senteret. For å planlegge og prospektere et slikt anlegg, må det utarbeides et mandat for en forstudie med klare forventninger og krav til leveranser. En reell forstudie for et anlegg (eller i kanskje heller et senter med flere geografiske lokasjoner som inkluderer virkestoff- og ferdigvareproduksjon av antibiotika), vil ta minimum 6 mnd å gjennomføre og koste flere millioner (10 MNOK foreslått i

kapittel 5). Prosjektet må gjennomføres med en dedikert gruppe med representanter fra ulike parter, hvor eksisterende industri er sterkt representert, i tillegg til internasjonal prosjekteringsekspertise.

Muligheten for å evt plassere både FoU-enhet og antibiotikafabrikk på GE Healthcare's tomt sentralt i Oslo er svært interessant, da dette er i umiddelbar nærhet både til de bedriftene som foreløpig har meldt interesse for å delta, og til Oslo Science City, med Universitet, Universitetssykehus, Forskningspark og SINTEF. Norge har flere regioner med sterk industrikompetanse på dette feltet, som Kjeller, Grenland m.fl., så alternative plasseringer er også mulig.

En sterk FoU-enhet tilknyttet det Nasjonale senteret, kan bygge bro mellom laboratoriebaseret forskning og kommersiell produksjon, og kan åpne nye muligheter for synergier og medføre en akselerering av innovasjon ved at både gründerbedrifter og andre kan bidra til ny industriutvikling i Norge. En slik investering vil derfor både bidra til forbedret beredskap av flere kritiske legemidler, og i tillegg bidra til ny livskraftig industri med potensiale for et stort antall nye lønnsomme arbeidsplasser.

Tabell 4: Aktører som er åpne for å ta en aktiv rolle i planlegging og nyetableringer i tilknytning til et *Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon*

Aktør	Mulig rolle i senteret
GE Healthcare	Åpner for å stille tomt til rådighet for FoU-senter og antibiotikafabrikk. Kompetansebase som evt kan bidra til videre kapabilitet for legemiddelutvikling og produksjon.
Xellia Pharmaceuticals	Ønsker å se på muligheter for etablering av flerbruks anlegg for utvikling og produksjon av antibiotika i Norge. Bistå i strategisk planlegging og prospektering
Diatec Monoclonals	Ønsker å bistå for å utvikle mer biologisk produksjon i Norge
SINTEF	Bred erfaring med utvikling av prosesser for antibiotikaproduksjon, og stort nettverk innen industriell bioteknologi som leder av et nytt Senter for Forskningsbasert Innovasjon (SFI)
Samarbeidspartnere / noder i Senteret:	
Vistin Pharma	Mulig node for produksjon av metformin og evt andre kjemiske produkter
Curida	Mulig node, i første omgang på produksjon av ferdigvare flytende produkt
Askerfabrikken til Takeda	Mulig node for produksjon av ferdigvare tabletter av ulike typer
TPI Norway	Mulig node for produksjon av ferdigvare tabletter
Pharma Productions	Mulig node for småskala renrom, fyll- og pakkelinjer
Catapult Life Science	Mulig node for kvalitetskontroll, samt småskala renrom

Forutsetninger

En konkurransedyktig norsk legemiddelindustri er en forutsetning for å sikre legemiddelberedskap i Norge. Oppdatert kompetanse og dokumentasjon av alt fra utstyr og personell til produksjonsprosesser og luftkvalitet er ferskvare, og kan ikke plasseres i noe «bered-skap» for bruk ved behov.

Og for at norsk legemiddelproduksjon skal kunne opprettholdes og videreutvikles, kreves forutsigbarhet og økonomisk bærekraft. Industrien ønsker seg derfor langsiktighet i strategi og avtaler.

Det må legges innsats i å sikre et tilstrekkelig minimumsmarked for produkter som er viktige for norsk beredskap, og det anbefales at Norge inngår i et nordisk / europeisk samarbeid med forpliktende avtaler, hvor nøkkelprodukter fordeles mellom ulike land for å sikre god beredskap av kritiske legemidler.

Juridiske

Beredskapsproduksjon vil ofte dreie seg om produksjon av produkter hvor en industriell aktør har markedsføringstillatelsen. For å kunne igangsette ny beredskapsproduksjon av eksisterende legemidler, er det derfor en rekke spørsmål som må avklares:

- Finnes produksjonsteknologiene tilgjengelig eller er de patent- eller «trade» beskyttet?
- Hvor enkelt er det eventuelt å utvikle nye teknologier for de aktuelle produktene på den «kritiske» listen?
- Er det mulig å få lisensrettigheter til know how og fra hvem?

Det produseres allerede en del legemidler i Norge som kan være aktuelle i beredskapsøyemed. Noen av disse produseres på oppdrag av internasjonale firma. Det må i hvert enkelt tilfelle etableres relevante avtaler for å sikre at slike produkter faktisk kan produseres for beredskap.

Ved en eventuell etablering av et *Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon*, vil det være en rekke juridiske forhold som må avklares. Dette vil inkludere samarbeidskonstellasjoner bedrifter imellom, så vel som relasjonen til det offentlige inkluder «Operativt Forum».

Det må settes av tid og ressurser i en planleggingsfase for å avklare slike juridiske forhold, og det bør i størst mulig grad utarbeides standard kjøreregler.

Regulatoriske

Det må gjøres et arbeid av og med myndighetene for å avklare sentrale regulatoriske aspekter, bl.a.

- Hvilke regulatoriske krav vil det stilles til dokumentasjon, vil en beredskapsproduksjon kreve full markedsføringstillatelse av hvert enkelt produkt?
- Vil norske legemiddelmyndigheter kunne samordne seg med Norden og eller Europa, slik at tilsvarende krav vil gjelde?

Det bør utredes om det i krisesituasjoner kan lempes på kravene til markedsføringstillatelse, og avklares om industribedrifter eventuelt kunne ha produsert for Serviceproduksjon under Apoteklovgivningen (se delrapport for Anbefaling 7 og 8).

Økonomiske (kostnader, incentiver etc.)

Offentlig finansiering i en eller annen form er en forutsetning for at industrien skal kunne stille med beredskapslager av eksisterende legemidler, og i enda større grad for at de skal kunne etablere nye produksjonslinjer eller endog bygge nye fabrikker. For prosjekter i kategori A (lavhengende frukter) og også til en viss grad kategori B (videreutvikling med nye beslektede produkter), vil finansieringen kunne gjennomføres med langsiktige, forpliktende innkjøpsavtaler med det offentlige. Slike avtaler vil sikre et «minimumsmarked» for bedriftene. Avtalene kan gjelde etablering av rullerende beredskapslager i bedriften, eller man kan tenke seg et «Abonnement» for beredskap. For prosjekter

i kategori C, som innebærer nybygg for bl.a. antibiotikaproduksjon, må det investeringsmidler til, og det vil også kunne gjelde for noen prosjekter hvor nye produksjonslinjer skal etableres, slik at produksjonsarealene må utvides.

Statlige investeringsfond (Investinor og Argentum) har så langt investert etter alminnelige markedsøkonomiske prinsipper. Det fungerer godt og er riktig i en situasjon med et lavere risikobilde, men med risiko for pandemi, kan også disse vurderes å brukes som instrumenter spesifikt for å sikre tilstrekkelig bredde i en levedyktig legemiddelproduksjon.

For finansiering av FoU-senter kunne man vurdere muligheten for å kanalisere finansiering gjennom Sivas program Norsk katapult. Vi foreslår at HOD i samråd med NFD vurderer mulighetene for dette. Ettersom senteret foreslås som et offentlig – privat samarbeid, bør det også vurderes om INFRASTRUKTUR-programmet i Forskningsrådet (forskningsbasert prosessutvikling) kunne være et mulig virkemiddel her.

Det er estimert et behov for offentlig bidrag første tre år på i størrelsesorden 1 mrd NOK. Dette fordeler seg på ca 150 MNOK for A – beredskapsavtaler på produkter som allerede produseres i Norge; ca 250 mill for B – beredskapsavtaler på nye kritiske legemidler eksisterende produsenter kan starte produksjon av; og ca 600 MNOK for *Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon* med FoU-enhet og antibiotikafabrikk, hvor også private kan bidra med vesentlige investeringer. Se mer detaljer på kostnader i kapittel 5. For denne investeringen vil det offentlige kunne sikre beredskap på et vesentlig antall kritiske legemidler, og i tillegg bidra til ny livskraftig industri med etablering av flere hundre industriarbeidsplasser og vesentlige eksportinntekter.

Involverte aktører

I arbeidet med rapporten har følgende personer og institusjoner kommet med innspill:

Prosjektgruppa:

Håvard Sletta, SINTEF Industri

Dag Hjelle, Medisinsk sjef i Forsvaret med ansvar for beredskap i perioden 1999-2019

Hanne Mette Dyrle Kristensen, Daglig leder The Life Science Cluster

Astrid Hilde Myrset, sekretær – innleid fra SurViva til The Life Science Cluster

Produksjonsbedrifter:

BASF - Bente Cramer Knudsen, Site Manager and Personal Assistant Omega-3

Bayer - Thomas B. Edén-Jensen, Head Product Supply Operations

Biotec BetaGlucans - Rolf E Engstad, Senior consultant (tidl CSO)

Catapult Life Science -Kristin Schoultz, Daglig leder

Curida – Leif Rune Skymoen, Daglig leder

Diatec Monclonals – Bjørn Pedersen, Managing Director

Fresenius-Kabi - Anne Gunvor F. Jarlsby / Hege Børringbo / Annemette Rosenquist

GE Healthcare – Aksel Reksten, Administrerende direktør / Evy Stavik, Global Head Pre-clinical Development - Oslo R&D Site lead

Institutt for Energiteknikk, IFE - Bente Tange Harbø, Sektordirektør

NovaMatrix / DuPont- Lise Cathrine Asdahl, Site Manager NovaMatrix

Oncoinvent – Jan Alfheim, CEO

Pharma Productions – Bibbi Paust, Head of QA/Reg, QP/RP

Pharmaq Zoetis – Lill Aarseth, Site manager Kløfta / Hanne Skjerve, QP / Trude Parnas (Plant Director/Site Lead GMS PHQ)

Takeda - Bjørn Lie, Administrerende direktør & Site Head

Termo Fisher - Erlend Ragnhildstveit, Forskningsdirektør

TPI Norway – Craig Sweenie, Site Director Norway

Vistin Pharma – Kjell Erik Nordby, Adm Dir

Xellia Pharmaceuticals – Knut Danielsen, Senior Director R&D Oslo; Nora Elisabeth, Vice President, Corporate Strategy and Strategic Partnerships

Legemiddelindustrien/LMI – Karita Bekkemellem, Administrerende direktør / Monica Larsen, Seniorrådgiver næringsutvikling

Sykehusapotek / Serviceproduksjon

Serviceproduksjon - Reidun Ree

Sykehusapotekene HF - Hans P. Heide Johannessen

Svar på spørreskjema mottatt fra:

Sykehusapotek

Nord: Harstad, Tromsø

Midt: Namsos, Levanger, Kristiansund, Molde, Volda, Trondheim, Ålesund

SørØst: Oslo, Bærum, Ahus, Tønsberg, Kristiansand, Boots Lørenskog

Vest: Bergen, Førde, Haugesund, Stavanger

Serviceproduksjon

Ås Produksjonslab – Ørjan Apeland, Daglig leder

Kragerø Tablett – Ragnar Salmén, eier og daglig leder

Øvrig nettverk

NORCE / Biocentrum – Arild Johannesen

Polypure AS – Erik Agner, CEO

Universitetet i Oslo – Morten Egeberg, Administrativ Leder UiO:Life Science; Hilde Nebb, Visedekan for innovasjon og internasjonalisering; Henrik Schultz, Instituttleder Farmasøytisk institutt

Milepælsplan frem til måloppnåelse

I tabellen nedenfor er det satt opp en tentativ plan inkludert grove budsjettestimater som omfatter

A: Etablering av beredskapsavtaler med bedrifter på produkter de allerede har i porteføljen. Det er antydnet en omtrentlig ramme på 15-20 MNOK per avtale, og antatt at det kan etableres 8 slike avtaler over en periode på 3 år, hvorav noen kan initieres umiddelbart. Mer enn en avtale kan etableres med den enkelte bedrift. Totalramme estimert til 150 MNOK.

B: Utvidelse av porteføljen til bedrifter, for produksjon av flere legemidler for beredskap. Rammen for ett slikt prosjekt vil ligge på noen titalls MNOK, og vi har for enkelhets skyld antydnet at hver avtale

har en kostnad på 40 mill. Vi har antatt at seks slike avtaler etableres i løpet av de to første årene. Totalramme estimert til 240 MNOK.

C: Prosjektering og etablering av et *Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon*, som inneholder et FoU-senter samt en fabrikk for ett eller flere antibiotika (se Figur 2 ovenfor). Prosjekteringen bør starte umiddelbart, og vi antyder at prosjekteringen i seg selv vil ha en ramme på omkring 10 MNOK. Dette arbeidet må avklare faktorer som eierskap og samarbeidskonstellasjoner, praktisk struktur og beliggenhet, i tillegg til økonomi og budsjett. Eksisterende industri må være sterkt representert i arbeidet, i tillegg til internasjonal prosjekteringsekspertise.

Bygging av FoU-senteret bør starte så snart som mulig etter prosjektering, da det etter ferdigstillelse kan etablere produksjonsprosesser og gjøre forberedelser for produksjon av produkter som i neste runde kan produseres i den fullskala fabrikken. På den måten kan selve produksjonen komme i gang mer effektivt etter at den fysiske fabrikken er ferdigstilt. Vi foreslår en gradvis oppbygging av dette senteret, for å muliggjøre tilpasning til hva som viser seg som behov etter oppstart.

Vi har estimert et statlig bidrag på 100 MNOK i FoU-senteret for første byggetrinn og tilleggsmidler på 100 MNOK for å videreutvikle i ønsket retning, byggetrinn 2. For *Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon* med en tilhørende antibiotikafabrikk har vi foreslått en statlig investering på 400 MNOK. Dette er et estimat basert på svært mangelfull informasjon, og kostnadene må utredes nærmere som en del av forstudien.

Intensjonen at de enkelte delene av det nasjonale senteret for farmasøytisk produksjon skal være økonomisk bærekraftige etter etablering. En forutsetning for det er imidlertid at det offentlige forplikter seg til å bruke senteret som kunde, og tilgodeser senteret i tilknytning til offentlige tildelinger og tilskudd for styrking av beredskap så vel som av innovasjonsevne. Det forutsettes også at det offentlige inngår forpliktende beredskapsavtaler med samarbeidspartnerne i senteret. Forutsatt klare roller og hensiktsmessige avtaler, er ambisjonen at senteret ikke skal representere en kontinuerlig driftskostnad for det offentlige, ut over en etablerings og innkjøringsperiode. Eventuelle løpende kostnader i forbindelse med myndighetenes rolle og funksjoner i det nasjonale senteret kommer selvfølgelig utenom.

Figur 2: Milepælsplan for de første tre årene, med grove kostnadsestimater

#	Aktivitet	2021				2022				2023				2020	2021	2022	2023	Budsjett- estimat (MNOK)
		Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4				
A.	Etablering av beredskapsavtaler på produkter som allerede produseres i Norge																	
1	Avklaring: Legemidler av interesse																	
2	Forhandlinger myndigheter og enkeltbedrifter (1)																	
3	Etablering av beredskapsavtaler på ~ 5 legemidler														90			90
4	Forhandlinger myndigheter og enkeltbedrifter (2)																	
5	Beredskapsavtaler på ~ 3 andre legemidler														60			60
B.	Etablering av langsiktige beredskapsavtaler på nye produkter i porteføljen til norske produsenter																	
6	Avklaring: Kritiske legemidler bedriftene kan produsere																	
7	Prisforhandlinger med enkeltaktører, ~ 6 avtaler															240		240
C.	Etablering av offentlig-privat Nasjonalt senter for legemiddelproduksjon																	
8	Prosjektering senter for farmasøytisk produksjon - dialog off-privat													10				10
9	Bygging av FoU-senter byggetrinn 1													100				100
10	Bygging multipurpose antibiotika produksjonsanlegg															400		400
11	Utvidelse av FoU-senter, byggetrinn 2																100	100
Total ramme - grovt estimat														10	250	640	100	1000

Referanser

1. Nasjonal legemiddelberedskap - delrapport: Legemiddelproduksjon» (IS-2873)
2. Helsenæringens verdi 2020 – Rapport Menon Economics
3. Presentasjon Webinar 5. juni: Vurdering av nasjonal legemiddelberedskap Delprosjekt produksjon Kirsten Hjelle, Seniorrådgiver, Helsedirektoratet
4. Datainnsamling til prosjekt produksjon, Xellia Pharmaceuticals, 2. sept 2020
5. Helsenæringsmeldingen, Meld. St. 18 (2018–2019)

Vedlegg 1: Kartlegging av dagens produksjonskapasitet og kompetanse

I vår kartlegging har vi fokusert på virksomheter som driver med praktisk produktutvikling og produksjon i Norge. Vi har derfor ikke inkludert bedrifter som kun har sin administrasjon og ledelse her, og som benytter oppdragsleverandører i utlandet for produktutvikling og produksjon, til tross for at slike bedrifter selvfølgelig også kan besitte kompetanse relevant for legemiddelproduksjon.

Verdikjeden for praktisk utvikling og produksjon av legemidler er skissert i den enkle tabellen nedenfor. Et levende produksjonsmiljø vil generere behov for nyutvikling av produksjonsprosesser så vel som nye produkter, og det krever kompetanse og kapasitet også for *utvikling* av legemidler. I vår kartlegging av kompetansegrunnlaget for produksjon vil vi derfor også nevne behov for økt kapasitet, kompetanse og eventuell nyetablering/investering for hver av utviklingsfasene.

Tabell 1: Verdikjeden for legemidler

1	2	3	4	5	6
Forskning	Laboratoriebasert produktutvikling	Oppskalering, prosessutvikling	Produksjon av produkt for klinisk fase 1-2	Produksjon av produkt for klinisk fase 3	Kommersiell produksjon

1 **Kompetansegrunnlag for utvikling og produksjon av legemidler generelt, inkludert litt om utdanningstilbud**

Trinn 1, Forskning:

Norge er i dag langt fremme innen medisinsk forskning, med flere miljøer i verdensklasse. Flere av disse forskningsmiljøene er også aktive i forhold til innovasjon, (f.eks. miljø innen kreftforskning, immunologi /immunoterapi og vaksineforskning). Videre har Norge med sin kystlinje og veletablerte aktivitet innen bioprospektering, et konkurransefortrinn når det gjelder å identifisere mulige nye produkter for helse og legemidler med utgangspunkt i naturlige marine substanser. En rekke oppstartsselskaper har sprunget ut av norsk forskning i løpet av de siste tjue årene, og har bidratt til at helseindustrien er Norges mest gründerintensive næring, som beskrevet i Menonrapporten Helsenæringens verdi 2020 (2).

De nye analysemetodene for Covid-19 som ble etablert ved NTNU og UiO våren 2020, er et eksempel på innovasjon basert på sterk medisinsk og teknologisk forskning, selv om dette ikke representerte legemiddelutvikling. Det er sterke forskningsmiljøer innen medisin og helse i tilknytning til universitetene i både Tromsø, Trondheim, Bergen og Oslo, og også i instituttsektoren.

Universitetet i Oslo er i gang med å realisere sin største satsing noensinne, med etableringen av et nytt bygg for Livsvitenskap som vil bli Norges største forsknings- og undervisningsbygg. Det å fremme innovasjon er et av de uttalte målene med denne satsingen, og det er en viktig målsetting for UiO å gjøre seg relevant for industrien, inkludert å i større grad tilrettelegge sin forskning og undervisning for å bevisstgjøre studenter på mulige kommersielle anvendelser av forskningen. Dette med å gjøre seg relevant for industrien er et område hvor NTNU tradisjonelt har vært sterkere.

Et konkret initiativ som er i gang, er Helseinnovatørskolen, som er et samarbeidsprosjekt mellom medisinsk fakultet i Oslo, NTNU og Karolinska i Stockholm. Fokus her er på innovasjon og entreprenørskap, og undervisningen adresseres mot nåværende og fremtidige forskere, noe som igjen vil understøtte økt gründervirksomhet innen livsvitenskap.

Oversatt til et verdikjedeperspektiv, kan vi derfor si at Norge har et godt kompetansegrunnlag i Forskning, og kapasiteten er her vesentlig større enn det som tas ut senere i verdikjeden. Med den kommende satsingen på livsvitenskap ved UiO, er det dessuten grunn til å tro at medisinsk innovasjon vil fortsette å øke i Norge i de nærmeste årene.

Trinn 2, Laboratiebasert produktutvikling:

Dette er et stadium hvor mange gründerbedrifter befinner seg, og på generell basis vil vi si at det vitenskapelige kompetansegrunnlaget også her er godt. I denne fasen av produktutviklingen er det avgjørende å finne ut om de aktuelle substansene har den ønskelige effekten, og det meste av metodikk og modellsystemer man har behov for er i stor grad sammenfallende med det man benytter i forskning.

Mange gründerbedrifter springer ut av akademiske kompetansemiljø og kjennetegnes av høy biologisk/medisinsk fagkompetanse, men de mangler ofte den type kompetanse som kreves for utvikling og produksjon av produktene, nemlig kompetanse på regulatoriske krav, kvalitetskrav og -systemer, og produksjonsforståelse. Når denne kunnskapen mangler, er det derfor en risiko at en del av det tidlige utviklingsarbeidet som utføres ikke holder mål som dokumentasjon for et nytt legemiddel, og må gjentas under mer kontrollerte betingelser.

Det har de senere årene blitt etablert flere inkubatormiljøer hvor oppstartselskaper kan leie seg egne lokaler med praktisk infrastruktur, og også få tilgang på generisk forretningskompetanse, bl.a. Oslo Cancer Cluster Incubator (OCCI) og i forskningsparkene i flere byer. I Oslo (Sharelab) tilbys dessuten laboratoriefasiliteter med grunnleggende utstyr på plass, hvor små gründerbedrifter kan få tilgang til lab-plasser, og her er det en økende bevissthet omkring behovet for regulatorisk- og kvalitetskompetanse.

Når det gjelder nødvendig infrastruktur for tidlig produktutvikling, er det også behov for tilgang til ulike typer modeller, inkludert dyremodeller. Per i dag finnes mange velutviklede in vitro-modeller tilgjengelig blant forskningsmiljøer og oppstartselskaper i Norge, og det å søke å utvikle nye modeller for å redusere behovet for forsøksdyr er viktig. Imidlertid, for legemiddelutvikling er man fremdeles avhengig av å teste på forsøksdyr, og forsøksdyrenheter finnes først og fremst i tilknytning til noen få veterinær- og sykehusmiljøer. Disse er ikke alltid like tilgjengelige for bedrifter som i utgangspunktet ikke kommer fra det aktuelle miljøet. En sentralisert forsøksdyrenhet med kompetanse både på dyremodeller og på alternative metoder hvor enhver gründerbedrift kunne leie seg inn og få kyndig hjelp, ville kunne forenkle og akselerere utviklingen for nye produkter i Norge. Vi ser det ikke som realistisk at en slik enhet også skulle kunne kjøre regulatoriske studier i henhold til Good Laboratory Practice (GLP) som det er behov for senere i utviklingsløpet, i hvert fall ikke på kort sikt. Slike enheter er tilgjengelige i andre europeiske land.

Oppsummert vil vi si at Norge har stor aktivitet og god kapasitet for laboratiebasert produktutvikling, men mange gründerbedrifter mangler grunnleggende regulatorisk kompetanse, og noen savner infrastruktur for dyreforsøk.

Trinn 3, Oppskalering, prosessutvikling, regulatorisk fokus:

I denne fasen av produktutviklingen vil arbeidet som regel vokse ut av laboratoriet for de fleste produkter. Produktene må i denne fasen lages i større kvanta, og det må etableres produksjonsprosesser som senere kan benyttes for produksjon av materiale for både prekliniske og kliniske studier. Dessuten må man ta valg av regulatorisk karakter, og bestemme seg for om sluttproduktet skal bli en aktiv farmasøytisk ingrediens, et ferdig legemiddel, eller om det heller bør lages som et «medical device», slik at det faller inn under regelverket for medisinsk utstyr.

For utvikling av et nytt produkt basert på en kjemisk substans, vil det i utgangspunktet være behov for samme type fasiliteter og prosesser for oppskalering enten produktet skal bli et legemiddel eller en annen type finkjemikalium, og samme type kompetanse kreves for å skalere opp produksjon og rensing. For biologisk produserte legemidler kreves spesialutstyr og kompetanse for celledyrking enten det er bakteriefermentering eller dyrking av mammalske celler, men også biologisk produserte legemidler (f.eks. antibiotika og antistoffer) kan noen ganger kreve videre kjemisk modifisering. SINTEF har lang erfaring med prosessutvikling for bioteknologiske produkter inkludert antibiotika, med kompetanse både på fermentering, kjemi og oppskalering. IFE har spesialkompetanse på utvikling av radiofarmasøytiske produkter, og er det eneste instituttet som har GMP-godkjente fasilitet.

Produktutvikling krever en helt annen fleksibilitet og oppfinnsomhet enn det som er ønskelig i en legemiddelfabrikk, og det er derfor nødvendig med dedikerte avdelinger for utvikling. Samtidig er det viktig at denne utviklingen skjer i et miljø som har forståelse for de regulatoriske kravene som gjelder for det aktuelle produktet, for å sikre at utstyr og prosesser senere kan valideres.

Ikke alle produksjonsbedrifter tar seg råd til å ha stående egne lokaler for produktutvikling, da de ikke nødvendigvis har relevante utviklingsprosjekter gående til enhver tid. Og blant de som har utviklingsavdelinger er det ikke alle som har tilstrekkelig kapasitet, spesielt ikke når det gjelder pilotskala. Blant legemiddelprodusenter i Norge er det først og fremst GE Healthcare (100 ansatte i FoU – kjemisk baserte produkter), Pharmaq (70 i FoU – celledyrking og virusproduksjon) og Bayer (60 i FoU – kjemiske og antistoffbaserte radioaktivt merkede substanser) som har større utviklingsavdelinger internt, men selv store aktører har ikke nødvendigvis tilstrekkelig kapasitet for alle prosjektene sine. Eksempelvis leier Thermo Fisher Scientific lab og prosess-lokaler for oppskalering av kjemiske prosesser av Polypure på Fornebu, som en del av tilbudet Polypure og SurViva har der. Thermo Fisher utvikler nye magnetiske kuler som kan gi grunnlag for både nye legemidler og forbedret diagnostikk.

Så snart produksjonsprosessen for et nytt legemiddel er utviklet, må den overføres til spesialtilpassede renrom for etablering i henhold til GMP, for at produktet skal kunne testes videre i dyr og mennesker. Legemiddelmyndighetene nasjonalt og internasjonalt har etablert strenge krav til produkter som skal benyttes som medisiner, og kravene til dokumentasjon gjelder allerede fra tidlig produktutvikling. Lignende dokumentasjonskrav finnes også i andre bransjer, men ingen andre systemer er så omfattende som GMP.

Alle aktiviteter knyttet til legemiddelutvikling og produksjon krever derfor spesialkompetanse, og må planlegges kvalitetsmessig slik at de rette fasiliteter, prosesser, valideringer og metoder tas i bruk på rett tid i forhold til regulatoriske krav og GMP. Slik generisk spesialkompetanse er ofte fraværende i gründerbedrifter, og den manglende forståelsen kommer først for alvor til syne når produktene skal skaleres opp for å kunne testes i dyr og mennesker. For mange prosjekter må både tids- og kostnadsplanen skrives helt om når selskapene begynner å forstå hva som kreves for å komme videre.

Renromslokaler i pilotskala er påkrevet for alle legemidler og andre medisinske produkter, både for nyutvikling av produkter og for etablering av nye prosesser. Renromslokaler må være spesialbygget med ventilasjonsanlegg og kontrollsystemer som gjør at kravene til renhet kan imøtekommes. Ventilasjonssystemene må tilpasses avhengig av hvilke produkter som skal produseres der. For ufarlige, ikke-smittsomme produkter er det bare produktet som trenger beskyttelse, men for en del kjemiske substanser samt for virus etc, må både produkt og operatør beskyttes.

Det er begrenset tilgang på denne type fasiliteter i Norge, og mange både gründerbedrifter og større virksomheter, må gå til utlandet for å få utviklet sine produkter.

Oppsummert vil vi si at Norge har utmerket kompetanse på oppskalering, prosessutvikling og rensing av en rekke ulike typer legemidler, men kapasiteten er svært begrenset, og aktivitetene skjer i tilknytning til noen få instituttmiljøer og enkeltbedrifter (se 4.1.3 for detaljer). Det mangler infrastruktur og tilgang på kompetanse som ivaretar regulatoriske krav, for å ta flere prosjekter fra laboratoriet og sikre at produktene kan produseres i en skala som gjør at de kan testes ut, og eventuelt senere skape nye kommersielle muligheter for Norge. For å imøtekomme dette behovet, er vårt forslag at det etableres et FoU-senter med kapasitet og spesialkompetanse for utvikling av legemiddelprodukter fra industriell bioteknologi, se 4.2.3 nedenfor.

Trinn 4, Produksjon av produkt for klinisk fase 1-2:

Kompetansen som kreves for produksjon for kliniske studier tilsvarer i svært stor grad det som kreves i vanlig produksjon, selv om det her er enda viktigere å forstå hensikten med de regulatoriske kravene, for å kunne tilpasse dem til utviklingsstadiet av produktet. For legemidler må produksjonen skje i henhold til GMP, men kravene som gjelder for produkter under utvikling øker med utviklingsstadiet. Imidlertid opererer man i denne fasen i vesentlig mindre skala enn i vanlig kommersiell produksjon, og det kreves derfor tilpasset utstyr og lokaler i pilotskala.

Folkehelseinstituttet (FHI) hadde tidligere en produksjonsavdeling bygget for beredskap og tilrettelagt for vaksineproduksjon, med en rekke separate produksjonsceller. Denne enheten fungerte etter hvert som oppdragsprodusent for kommersielle aktører i Norge og utlandet. Flere større aktører benyttet dette som produksjonsfasiliteter for GMP-produksjon (bl.a. Pharmaq/Zoetis og Thermo Fisher Scientific). Denne enheten ble dessverre nedlagt i 2017. Catapult Life Science AS er etablert bl.a. for å videreføre denne aktiviteten, og har med en del av kompetansen derfra. En annen aktør med lokaler i en skala som egner seg for produksjon for tidlige kliniske studier, er Pharma Production AS. se 4.1.4.

Oppsummert vil vi derfor si at kompetansebasen for produksjon av produkt for kliniske studier er til stede i Norge, men kapasiteten er begrenset. Eksisterende kapasitet kunne samordnes bedre ved å inkluderes i et FoU-senter, se 4.2.3 nedenfor.

Trinn 5, Produksjon av produkt for klinisk fase 3, og Trinn 6, Kommersiell produksjon:

De to siste trinnene behandles sammen, da det i stor grad er sammenfallende kompetanse og infrastruktur som kreves. Se detaljer under Kartlegging i 4.1.2 og videre nedover. De regulatoriske kravene for klinisk fase 3 tilsvarer det som gjelder i kommersiell produksjon, og størrelse på batcher og logistikk er så krevende at den type produksjon med fordel kan foregå i et etablert produksjonsmiljø.

Norge har flere svært lønnsomme produksjonsbedrifter som viser seg meget konkurransedyktige i et internasjonalt marked (se ref 2 Menonrapporten). Det er derfor ingen tvil om at Norge har topp kompetanse innen moderne legemiddelproduksjon, med automatisering og avansert bruk av Lean metodikk for å kunne drive kontinuerlig forbedring og effektivisering. Som nevnt over er imidlertid kapasiteten begrenset, og det er svakt kompetansegrunnlag hos nyutdannede kandidater både når det gjelder regulatorisk- og produksjonskompetanse.

Behov for mer industriell rettet utdanning bekreftes av aktører som driver med nyrekruttering for legemiddel- og ISO-produksjon, bl.a. Diatec Monoclonals, som er i ferd med å utvide og bygge opp biologisk GMP-produksjon i mammalske celler. Deres erfaring er at farmasøytisk produksjons- og

kvalitetskompetanse nærmest er ikke-eksisterende hos nyutdannede kandidater, og bare er å finne blant folk som allerede er i en stilling i industrien, og som har ervervet denne type kompetanse gjennom arbeidserfaring, ikke utdanning. Praktisk kompetanse på biologisk GMP-produksjon finnes derfor nesten utelukkende hos industribedriftene Diatec, Xellia og Pharmaq.

De etablerte produksjonsbedriftene rapporterer imidlertid ikke noen generell mangel på typisk produksjonskompetanse, kanskje fordi de har en stabil arbeidsstokk som har fått opplæring fra arbeidsgiver på det utdanningssystemet ikke gir. Det fremgår videre av svarene vi har fått fra industrien at den mest spesialiserte kvalitetskompetansen QP (Qualified Person), er vanskelig tilgjengelig i hvertfall i noen geografiske områder. For å kunne bli QP kreves vesentlig erfaring og personlig sertifisering, og med et begrenset produksjonsmiljø som i Norge, er det få som innehar denne sertifiseringen. Prosessutvikling, organisk kjemi, farmasi, mikrobiologi og digitalisering nevnes som andre områder hvor rekruttering kan være krevende, særlig ved noen geografiske lokasjoner. Videre er det nødvendig at regulatorisk kompetanse går hånd i hånd med tilvirkningskompetanse, for å skape et godt fundament for å dokumentere og fremskaffe nødvendig og tilstrekkelig dokumentasjon.

Oppsummert vil vi si at Norge har utmerket generell kompetanse på legemiddelproduksjon, mens kapasiteten er begrenset. Dette vil utdypes i det videre.

Tabellen nedenfor viser kompetanse og kapasitet inkludert tilgang på infrastruktur i Norge for ulike trinn i verdikjeden for legemidler.

Tabell 2: Oversikt over generell kompetanse og kapasitet for legemiddelutvikling og produksjon i Norge

Trinn	1	2	3	4	5	6
Aktivitet	Forskning	Lab-basert produkt-utvikling	Oppskalering, prosessutvikling, regulatorisk fokus	Produksjon for klinisk fase 1 og 2	Produksjon for klinisk fase 3	Kommersiell produksjon
Kompetanse	God	Finnes, men må styrkes for å kunne videreutvikle legemiddelproduksjon i Norge	Finnes, men må styrkes for å kunne videreutvikle legemiddelproduksjon i Norge	Finnes, men må styrkes for å kunne videreutvikle legemiddelproduksjon i Norge	God	God
Kapasitet	God	God	Er svært begrenset, må styrkes	Er svært begrenset, må styrkes	Finnes, men må styrkes for å kunne videreutvikle legemiddelproduksjon i Norge	Finnes, men må styrkes for å kunne videreutvikle legemiddelproduksjon i Norge

God
 Finnes, men må styrkes for å kunne videreutvikle legemiddelproduksjon i Norge
 Er svært begrenset, må styrkes

Kompetansegrunnlag for utvikling og produksjon av aktiv farmasøytisk ingrediens (API) av ulike typer

Kompetanseområdene som ligger til grunn for produksjon av aktiv farmasøytisk ingrediens av legemidler, er derfor fermentering (f.eks. antibiotika og andre produkter inkludert vaksiner), industriell dyrking av mammalske celler (f.eks. antistoffer), kjemisk syntese/ modifisering i industriell skala (prosesskjemi, f.eks. røntgen kontrastmidler) og preparativ rensing, samt kombinasjoner av disse. Videre kreves det kjennskap til regulatoriske retningslinjer og krav, for å sikre at produksjonsprosessen skjer i henhold til den kvalitetsstandarden som kreves for de ulike trinnene, og analysekompetanse for å sjekke at produktet samsvarer med spesifikasjonene som er satt.

I det følgende vil vi dele inn legemidler i kategorier basert på hvilken teknologi de produseres ved. Teknologien er avgjørende for hvilke andre produkter den aktuelle bedriften relativt enkelt kan inkludere i sin portefølje.

Aktiv ingrediens i ulike legemidler kan deles i følgende kategorier basert på produksjonsteknologi:

1. Biologisk: Den aktive ingrediensen produseres i mikroorganismer som bakterier og sopp (fermentering), eller i mammalske celler. Biologisk produserte aktive ingredienser kan igjen være av en rekke ulike typer molekyler, og være lavmolekylære eller større molekyler f.eks. antistoff.
2. Kjemisk: Den aktive ingrediensen bygges ved kjemiske reaksjoner mellom råstoff-molekyler.
3. Semisyntetisk: En substans som enten er utvunnet fra naturlige kilder eller dyrket ved biologisk produksjon, kan videre modifiseres kjemisk til en endret molekylstruktur som blir den aktive ingrediensen.

Regulatorisk skiller man så videre legemidlene i «biologiske» (biologics) eller «lavmolekylære» (small molecule) legemidler. Også biologiske legemidler kan imidlertid modifiseres kjemisk i produksjonsprosessen, for eksempel ved at en radioaktiv substans kobles til et antistoffmolekyl. Fordi biologiske legemidler er så komplekse, snakker man her ikke om «generika», dvs samme molekyl produsert av en annen produsent, men i stedet «biosimilars» - hvor et lignende molekyl med tilsvarende egenskaper kan produseres i en ikke-patentert prosess av en annen produsent enn den som har den opprinnelige godkjenningen.

Antibiotika er som regel lavmolekylære kjemiske substanser, som kan ha intrikat struktur og som derfor kan være krevende å syntetisere kjemisk. De er ofte basert på produkter som naturlig produseres av sopp eller bakterier, og for noen av dem foregår fremdeles kommersiell produksjon ved at de aktuelle mikroorganismene dyrkes i store tanker (fermentorer), og at det aktuelle antibiotikumet renses ut fra dyrkingsmediet. Mange moderne antibiotika modifiseres imidlertid kjemisk i etterkant til en endret struktur for å få sin særegne effekt. Dette kalles «semisyntetisk» produksjon. Produksjon av antibiotika virkestoff innebærer høyteknologiske prosesser som må være svært effektive for å lønne seg, og det er avgjørende at prosessene optimaliseres i takt med teknologiutviklingen. En produksjonsenhet for antibiotika API, vil derfor være avhengig av å samarbeide med en FoU-enhet hvor man er oppdatert på den nyeste teknologien, slik at prosesser kan utvikles og forbedres, og problemer kan løses.

Dersom man har et kompetansemiljø for dette, vil man med utgangspunkt i det miljøet kunne utvikle og produsere en rekke ulike typer legemidler. For hvert enkelt produkt må det utarbeides en full dokumentasjonspakke («File», «Dossier») for at produkt og produsent skal kunne godkjennes av legemiddelmyndighetene, slik at kommersiell produksjon kan starte.

Utviklings- og produksjonskapasitet for ulike typer aktiv farmasøytisk ingrediens (API), inkludert behov for nyetableringer

Produksjon av aktive farmasøytiske ingredienser er et område hvor det har vært sterkt prispress i mange år, og svært mye av denne type produksjon har blitt flagget ut til India og Kina. Aktører som per i dag utvikler og/eller produserer aktiv ingrediens til legemidler under GMP-regelverket i Norge, er listet opp i tabellen nedenfor.

Tabell 3: Industrielle aktører i Norge med utviklings og produksjonskapasitet for API i h.h.t. GMP, og anslagsvis hvor mange ansatte de har i API-produksjon.

Utvikling / produksjon av egenutviklede produkter

Utvikling / produksjon på oppdrag fra andre

Utvikling og produksjon av både egne og andres produkter



Type produkt Aktør	Kjemisk		Bioprospektering		Biologisk				Type produkt	Antall ansatte i produksjon
					Fermentering i bakterier / sopp		Dyrking i mammalske celler			
	FoU	Prod.	FoU	Prod.	FoU	Prod.	FoU	Prod.		
GE Healthcare	x	x							Kjemiske produkter for billediagnose	400
Vistin Pharma	(x)	x							Metformin - diabetesmedisin	60
Bayer ^a	x						x		Radioaktivt merkede kreftmedisiner	30
Oncoinvent	x	x							Radioaktivt merkede kreftmedisiner	20
Borregaard Fine Chemicals ^b	x	x							Komponenter som går inn i legemidler	38
Kappa Bioscience	x	x							Vitamin K2 og andre kjemiske substanser	8
BASF		x		x					Omega-3	150
Biotec Betaglucan	x	x		x					Betaglucan	4
Dupont Nutrition Norge ^c			(x)	x					Produkter basert på alginat biopolymer	10
Pharmaq ^d							x	x	Fiskevaksine	110
Diatec Monoclonals							x	x	Antistoffer som kan inngå i medisiner	20
Xellia	x				x				Antibiotika	0

a Bayer har ikke egen produksjon i Norge, men er ansvarlig for GMP-produksjonen av deres produkt som foregår hos IFE

b Borregaard Fine Chemicals lager ikke helt ferdige API, men inspiseres av Legemiddelverket

c Selskapet vil fra 2021 være del av IFF, International Flavors and Fragrances. Tidl Novamatrix.

d Pharmaq's produkter er ikke underlagt opprensing i h.h.t. GMP som et eventuelt humant vaksineprodukt måtte være.

GE Healthcare har FoU for kjemiske kontrastmidler og produkter for molekylær billediagnostikk samt ferdigvareproduksjon i Oslo, mens de har et nytt pilotanlegg og API-produksjon for røntgen kontrastmidler (lavmolekylære kjemiske produkter) på Lindesnes. GE Healthcare's eksport utgjør

omtrent 35% av all eksport fra helseindustrien i Norge (2), og GE Healthcare representerer det største kompetansemiljøet i Norge innen kjemisk legemiddelutvikling og produksjon med ca. 100 ansatte i FoU og ca. 700 i produksjon fordelt på fabrikker på Lindesnes og i Oslo. Av de 700 jobber ca 400 ansatte i API-produksjon. GE Healthcare er ikke fremmed for å vurdere å utvide sin kapasitet til også å kunne produsere andre substanser.

Vistin Pharma (tidligere Weifa's fabrikk i Kragerø) har ca. 60 ansatte i produksjon, og er i ferd med å utvide sin fabrikk til dobbel kapasitet. De produserer metformin API, og videreforedler dette til et granulert klart for tableting. De har per i dag ikke produksjon av ferdigvare, men er interessert i å kunne sette opp dette.

Begge disse aktørene produserer kjemiske legemidler, og utgjør sammen med Bayer Norge (se nedenfor) en sterk kompetansebase for kjemisk legemiddelproduksjon i Norge.

En aktør litt på siden av legemiddelindustrien må også inkluderes her, nemlig Borregaard Fine Chemicals. De har tidligere produsert en rekke råvarer / ingredienser til legemidler. Småvolumsprosjekter med komplisert syntesevei har blitt ulønnsomt på grunn av konkurransen med Asia, men de har fremdeles en lønnsom produksjonsavdeling med 35 ansatte som produserer legemiddelkomponenter, blant annet ni av ti trinn av en API for et stort internasjonalt farmasøytisk selskap.

Bayer Norge er en relativt ny aktør i norsk legemiddelutvikling og produksjon. Bayer kjøpte opp det norske gründerselskapet Algeta i 2014, som kom ut av forskningsmiljøet ved Radiumhospitalet / Oslo Cancer Cluster (OCC), har siden den tid fortsatt investeringene i Norge. De har nå 60 ansatte i FoU og 30 som er ansvarlige for deres produksjon som foregår på IFE. Bayer utvikler kreftlegemidler basert både på kjemiske substanser og antistoffer. Bayer utgjør sammen med Institutt for Energiteknikk (IFE) et sterkt norsk kompetansemiljø for utvikling og produksjon av radioaktive legemidler. Det at dette var etablert på det tidspunktet Bayer kjøpte opp Algeta, var avgjørende for at Bayer valgte å videreføre satsingen i Norge etter oppkjøpet.

Oncoinvent er et annet gründerselskap med utgangspunkt i kreftforskningsmiljøet i OCC, og de har valgt å etablere egen produksjon i Norge. De har nå ca 20 ansatte i produksjon, i en fabrikk sentralt i Oslo.

Xellia (tidligere norske Alpharma) er en veletablert internasjonal antibiotikaprodusent som ikke har produksjon i Norge, etter at fabrikkene på Skøyen ble lagt ned i 2013. Selskapet har fabrikker i flere land bl.a. Danmark, har fremdeles det meste av sin forskning og utvikling i Norge. I sin FoU-avdeling har de kompetanse både på bakteriefermentering og kjemisk syntese og modifisering av antibiotika, til GMP-standard. Xellia representerer et kompetansemiljø som er svært relevant i forhold til eventuell antibiotikaproduksjon i Norge, og kan være en samarbeidspartner i for dette.

Selskapene nevnt over bruker i dag all sin produksjonskapasitet på egne produkter, mens Kappa Bioscience som produserer Vitamin K2, har en kjemiavdeling (tidligere Synthetica AS), som også tar oppdrag fra andre. Kappa Biosciences Chemistry er en GMP-sertifisert produsent for API produksjon i milligram til kilograms skala som har kunder og er tilgjengelig for oppdrag både i kosttilskudds- og legemiddelmarkedet.

Når det gjelder produksjon av biologiske APIer, er miljøet i Norge vesentlig mer begrenset per i dag. Pharmaq (tidligere spunnet ut av AlPharma), nå Pharmaq Zoetis, representerer det største biologiske produksjonsmiljøet i Norge innenfor legemidler. De produserer fiskevaksiner og har totalt 110 ansatte i produksjon i fabrikker på Kløfta og i Overhalla i Trøndelag. Pharmaq har kompetanse på

utvikling og produksjon av biologiske vaksiner i hht. GMP. De regulatoriske kravene er i stor grad lignende for veterinær- og fiskemedisin som for humanmedisin, men produktene Pharmaq leverer til oppdrettsnæringen representerer imidlertid et råkstrakt, og om de skulle produsere humane vaksiner, måtte dette gjennom videre opprensing i h.h.t. GMP, se Vedlegg 2, 2.3.3.

Diatec Monoclonals er den eneste norske aktøren som har utvikling og produksjon av biologiske produkter for human bruk. Diatec produserer antistoffer både for *in vitro* bruk (i h.h.t. ISO 9001) og for bruk som legemidler (i h.h.t. GMP). Selskapet er i sterk utvikling, og har per i dag ca 20 ansatte i produksjon og 6 i FoU, og er i ferd med å etablere nye produksjonslokaler på Fornebu. Antistoffer kan danne grunnlag for ulike produkter, blant annet vaksiner og kreftmedisiner. Antistoffer som produseres i hht. GMP for bruk i legemiddel, må også renses i h.h.t. GMP. Dette er en kompetanse Norge mangler i dag, se Vedlegg 2, 2.3.3.

Thermo Fisher Scientific er en av de større aktørene i miljøet. De produserer verken ferdige legemidler eller APler, men funksjonaliserte kuler som kan benyttes til medisinske applikasjoner for legemidler og diagnostikk, så vel som for laboratorieverktøy. I tillegg til at de lager kulene slik at det lett kan kobles på kjemiske eller biologiske substanser, bistår de også kundene i dette arbeidet, slik at de leverer «pakkeløsninger» for kundene.

Polypure er et lite norsk bioteknologiselskap med spesialkompetanse på rensing ved kromatografi, som kan appliseres for ulike typer substanser, inkludert antibiotika og antistoffer. De utvikler og produserer i dag høyrensede produkter som utgjør vitale komponenter i legemidler og andre spesialprodukter. Polypure har per i dag ingen produksjon i h.h.t. GMP.

Det er også andre aktører som har spesialkompetanse på syntese, rensing og kjemisk modifisering av substanser, og slike aktører kan være svært relevante i tilknytning til videreutvikling av kompetansebasen for norsk API-produksjon.

Aktører som produserer legemidler basert på substanser utvunnet ved bioprospektering utgjør en egen kategori, med spesialkompetanse for de produkttypene de produserer. Dette gjelder BASF (tidligere Pronova) som produserer legemiddel basert på fiskeolje, Biotec BetaGlucan (ArcticZymes) som utvinner betaglucan fra gjærceller, og DuPont Nutrition som produserer en API fra alginat. Disse selskapene har også generisk produksjonskompetanse for legemiddelproduksjon.

Det finnes per i dag ikke noen produksjonsenhet som kan produsere antibiotika i Norge, men det finnes bedrifter som produserer andre produkter ved bruk av mikrobiell produksjon (fermentering, f.eks. ArcticZymes), og flere miljøer som har relevant kompetanse som kan danne grunnlag for etablering av antibiotikaproduksjon. For utvikling av nye produkter og prosesser er det ikke påkrevet med GMP underveis, men det er likevel viktig å kjenne til kravene som gjelder, da alt utstyr og alle prosesser og metoder senere må overføres til GMP, med den validering etc. som da er påkrevet. Alpharma og Xellia har gjennom et 30-års samarbeid benyttet Sintef for etablering av nye produksjonsprosesser. Sintef innehar derfor vesentlig kompetanse på bakteriefermentering og prosessutvikling for antibiotika og andre produkter som kan produseres i bakterier, og kan derfor være en viktig samarbeidspartner i oppbygging av norsk antibiotikaproduksjon basert på industriell bioteknologi.

Sintef har nylig fått tildelt et SFI fra Forskningsrådet (Senter for Forskningsdrevet Innovasjon) på Industriell bioteknologi. Forskningspartnere i senteret er NTNU, NMBU og NORCE-miljøet omkring Biocentrum i Risavika utenfor Stavanger, i tillegg til en rekke industribedrifter. Dette SFIet vil bidra til å styrke kompetansebasen innen biologisk produksjon i Norge, og vil også kunne være en sentral samarbeidspartner for oppbygging av produksjon av antibiotika. Verken SINTEF eller de andre

forskningspartnerne har legemiddelkompetanse eller fasiliteter og utstyr tilpasset GMP-produksjon, hvilket er påkrevet for legemidler, så selv med et slik SFI, mangler Norge en funksjonell utviklingsenhet for antibiotika og andre biologisk produserte legemidler.

Tabell 4: Et utvalg av aktører i Norge med teknologisk kompetanse relevant for utvikling og produksjon av API-er.

Type produkt Aktør	Kjemisk		Biologisk				Type produkt	Antall ansatte i disse aktivitetene
			Fermentering i bakterier / sopp		Dyrking i mammalske celler			
	FoU	Produksjon	FoU	Produksjon	FoU	Produksjon		
SINTEF	x		x		x		Ulike produkter inkludert antibiotika	35
Thermo Fisher Scientific	x	x					Utvikler og produserer funksjonaliserte kuler for medisinsk bruk	150
Polypure	x	x					Kjemi-komponenter til API	8
NORCE Biocentrum			x				Spesialkompetanse på fermentering	40

Produksjonskompetanse og kapasitet for ulike typer ferdig legemiddel

Flere produksjonsbedrifter for legemidler i Norge er spesialisert for produksjon av ferdigvare legemiddel basert på innkjøpte aktiv ingrediens og andre råvarer og tilleggsstoffer.

Ferdigvareproduksjon av legemiddel i Norge sysselsetter til sammen godt over 1000 ansatte. Tabell 5 gir en oversikt over selskaper som i dag har tilvirkertillatelse for ferdigvare legemidler i h.h.t. GMP. De største av disse, inkludert GE Healthcare, Fresenius Kabi og Takeda, produserer stort sett sine egne merkevareprodukter.

Fresenius Kabi er et globalt selskap som produserer intravenøse legemidler, infusjons- og skyllevæsker, produkter for ernæringsterapi, medisinsk teknisk utstyr og transfusjonsteknologi. De holder pr i dag beredskapslager av infusjonsvæsker gjennom anbud med Sykehusinnkjøp. GE Healthcare produserer ferdigvarer av sine produkter for medisinsk billeddiagnostikk, og Takeda produserer kalsiumtabletter.

Curida er en norskeid bedrift med 90 ansatte i produksjon på Elverum, etablert ved at de ansatte tok over en fabrikk som tidligere ble drevet av Takeda (tidligere Nycomed). Curida driver nå som en kontraktsprodusent (CMO) og har ambisjon om å utvikle seg til en CDMO (Contract development and Manufacturing Organisation), som både vil drive utvikling og produksjon på oppdrag fra andre. Curida produserer flytende, aseptiske legemidler, og har spesialisert seg på «blow, fill, seal» teknologi. Curida importerer, ID-godkjenner og dispenserer alle råvarer til sykehusproduksjon og serviceproduksjon. De har store lokaler, og muligheter til å utvide porteføljen med flere produkter og evt. flere produkt-typer.

Takeda AS er den norske delen av Takeda-konsernet. Takedas fabrikk i Asker (tidligere Nycomed) er per i dag en fabrikk med 160 ansatte som produserer kalsium tyggetabletter som eksporteres til nærmere 50 markeder over hele verden. Det skjer en betydelig innovasjon, og det utvikles løpende nye produktvarianter. Kalsium fra Asker er markedsleder i Europa. Fabrikken kan utvides, og det kan være mulighet for å utvikle og produsere også andre typer produkter der.

TPI Norge ligger i Kragerø og er utskilt fra de tidligere virksomhetene til Weifa / Vistin. De tableterer og pakker smertestillende i tablettform, som kodein og kodein kombinasjonstabletter, paracetamol, Ibuprofen og også metformin tabletter for diabetes. De har omtrent 65 ansatte, og har ledig kapasitet for kontraktproduksjon.

Institutt for Energiteknikk (IFE, nevnt ovenfor i tilknytning til Bayer Norge) har de senere årene satset innenfor radiofarmasi, og har bygget opp et sterkt miljø med spesialkompetanse innen utvikling og ferdigvareproduksjon av radiofarmasøytiske legemidler med totalt ca. 70 ansatte i produksjon. De jobber tett med miljøer som utvikler nye radiofarmasøytiske produkter, og er interessert i å utvide kapasiteten på dette området.

Norsk Medisinsk Syklotronsenter AS (NMS) er en nisjebedrift som utvikler og produserer kortlivede radioaktive farmasøytiske produkter (radiofarmaka) til bruk i diagnose ved PET (Positron EmmisjonsTomografi)-skanninger.

Pharma Production har fleksible GMP-godkjente lokaler, og har tilvirkertillatelse for flytende og halvfaste formuleringer inkl. narkotiske legemidler og ildsfarlige legemidler. Selskapet har kompetanse innen oppskalering og prosessutvikling med regulatorisk fokus. Tilvirkning til klinisk utprøving og overføring til kommersiell produksjon er prosesser Pharma Production også har erfaring med. Selskapet utfører oppdrags-utvikling/tilvirkning, samt kjemiske/mikrobiologiske analyser for eksterne oppdragsgivere. Med eksisterende areal har selskapet kapasitet til ytterligere oppdrag.

Catapult Life Science AS har to renrom til utleie som er bygget for å tilfredsstille GMP-krav, i tillegg til at de har etablert en kvalitetskontrollenhet med mikrobiologiske analyser som spesialitet. De har foreløpig ikke noen tilvirkertillatelse for produksjon, men de ansatte i Catapult har erfaring som oppdragsprodusent ved FHI, med produksjon av legemidler til klinikk og kommersielt. Sterile legemidler (f.eks. vaksiner, immunterapi), ikke sterile legemidler (f.eks. nesespray) og medisinsk utstyr ble produsert til europeiske og amerikanske myndigheters krav, og således er det bred kompetanse hos Catapult i dag.

Tabell 5: Industrielle aktører i Norge med produksjon av ferdig legemiddel i hht GMP, med hvilke typer produkter de produserer, og anslagsvis hvor mange ansatte de har i ferdigvareproduksjon.

Produksjon av egne/egenutviklede produkter	
Produksjon på oppdrag fra andre	
Produksjon av både egne og andres produkter	

	Flytende	Aseptisk	Pulver	Tablett	Antall ansatte i produksjon av ferdigvare
GE Healthcare	x	x			300
Fresenius Kabi	x	x			380
Takeda			x	x	160
Curida	x	x			90
TPI Norway			x	x	40
Pharma Production	x				8
NMS	x	x			20
Catapult	(x)	(x)			6
IFE**	x	x			70

*Catapult Life Science har per i dag ingen tilvirkertillatelse for produksjon, men gjør kvalitetskontroll-analyser.

** IFE har spesialkompetanse og kapasitet på radiofarmasøytiske legemidler.

Til sammen utgjør disse selskapene en relativt bred kompetansebase for produksjon av ferdigvare legemidler, og de fleste av dem, uavhengig av om de har norske eller utenlandske eiere, er interessert i å se på muligheter for å utvikle norsk legemiddelproduksjon videre. Dersom det blir besluttet å styrke norsk legemiddelberedskap for eksempel ved å etablere et senter for beredskapsproduksjon, ønsker de å bli involvert slik at de kan vurdere hvordan de eventuelt vil kunne bidra.

Konkrete forslag til hva som kan gjøres på kort og lengre sikt, er presentert i Vedlegg 2, 3.1.

Apotekproduksjon – Kompetanse og kapasitet

Det er også foretatt en enkel kartlegging av produksjonskapasitet og kompetanse ved en rekke sykehusapoteker og Serviceproduksjon AS, se tabell 6.

Sykehusapotekene blander sterile legemidler med kort holdbarhet til den enkelt pasient. Produksjon av ikke-sterile legemidler til den enkelte bestilling, magistrell produksjon, foregikk tidligere på alle sykehusapotek og de fleste andre apotek. I dag foregår dette ved Sykehusapoteket Oslo, Ullevål, ved Sjukehusapoteket i Bergen, Sykehusapoteket i Trondheim og Sykehusapoteket i Tromsø.

Sykehusapotekene i Oslo, og Sjukehusapoteket i Bergen produserer også legemidler for lager; både sterile og ikke-sterile. Dette foregår dels i egen regi og del for Serviceproduksjon AS.

Serviceproduksjon AS (SPAS) er et heleid datterselskap av Apotekforeningen. Selskapets formål er å være et kompetanse- og rådgivningssenter for tilvirkning i apotek. Selskapet skal delta i, utvikle og styrke serviceproduksjonsordningen. Hensikten med serviceproduksjonsordningen er via småskalaproduksjon å dekke gapet mellom det legemiddelindustrien produserer og det som produseres etter den enkelte resept. Dette bidrar til at sluttbruker får tilgang til legemidler og handelsvarer som ikke tilbys av andre aktører (3). Serviceproduksjon er viktig beredskapsmessig, siden de opererer etter Apoteklovgivningen og derfor fort kan snu seg rundt og produsere det det er

behov for, uten markedsføringstillatelse, MT, som kreves av industrien. For å bedre fleksibilitet og øke kapasitet i tilknytning til beredskapsbehov, bør det utredes om også industribedrifter kunne produsere under apoteklovgivningen på oppdrag fra Serviceproduksjon i krise.

Serviceproduksjon har klar rollefordeling mellom sine enheter:

- Sykehusapoteket Oslo, Rikshospitalet: Sterile injeksjonspreparater i ampuller og små hetteglass
- Sjukehusapoteket i Bergen: Sterile injeksjonspreparater i større hetteglass, salver og kremer
- Kragerø Tablettproduksjon: Tabletter
- Ås Produksjonslab AS: Ikke-sterile, flytende preparater

Som det fremgår av tabellen nedenfor er de fleste sykehusapotek involvert i aseptisk tilvirkning av medisiner, blant annet cytostatika og andre produkter for intravenøs bruk. Dette krever sterilarbeid, gjør at Sykehusapotekene representerer en viktig ressurs beredskapsmessig, med desentralisert kompetanse og kapasitet på tillaging av medisiner.

De større sykehusapotekene er også involvert i forsknings- og utviklingsaktiviteter, og flere har masterstudenter i veiledning.

Tabell 6: Sykehusapoteker og Serviceproduksjon – kompetanse og kapasitet

Aktør	FoU	Flytende ikke-aseptisk	Aseptisk	Tablett	Stillinger i produksjon
Sykehusapotek					
Nord					19
Harstad		x			2
Tromsø	x	x	x		17
Midt-Norge					75
Namsos			x		
Levanger			x		
Kristiansund			x		
Molde			x		
Volda			x		
Trondheim		x	x		
Ålesund		x	x		
Vest					92
Bergen	x	x	x		50
Førde			x		10
Haugesund			x		12
Stavanger	x		x		20
Sør-Øst					272
Oslo	x				170
Bærum			x		9
Ahus	x		x		70
Tønsberg			x		15
Kristiansand			x		8
Boots Lørenskog		x	x		6
Serviceproduksjon					19
Ås Produksjonslab	(x)	x			12
Kragerø Tablett	(x)			x	7

Behov for økt kapasitet, kompetanse og eventuell nyetablering/investering for å sikre god legemiddelberedskap

Kartleggingen i Vedlegg 1 viser at de industrielle produksjonsbedriftene besitter teknologi, kompetanse og kapasitet til å produsere de fleste legemiddelformer det i dag er mangel på. I tillegg representerer sykehusapotek og serviceproduksjon desentralisert kompetanse og kapasitet på tillaging av medisiner under apoteklovgivningen. Det er per i dag ikke noen produksjon av antibiotika i Norge, verken som API eller ferdigvare. Vi har imidlertid sterke kompetansemiljøer for utvikling av nye antibiotikaprodukter og produksjonsprosesser, samt for en rekke andre typer legemidler inkludert vaksiner. Dette gjør at vi har et utmerket grunnlag for å kunne etablere mer produksjon av kritiske legemidler i Norge, inkludert antibiotika.

For å kunne ta norsk legemiddelproduksjon til et nytt nivå, er det imidlertid behov for å styrke så vel utdanning som infrastruktur langs hele verdikjeden. Nedenfor peker vi på noen spesifikke områder det er behov for å øke kapasitet og kompetanse og gjennomføre nyetableringer med tilhørende investeringer, for å sikre god legemiddelberedskap.

Industrirettet utdanning

Det generelle bildet er derfor at det norske utdannelsessystemet per i dag er lite tilrettelagt for å utdanne personell for legemiddelutvikling og produksjon. Dette medfører at regulatorisk-, kvalitets-, og produksjonsforståelse er nærmest ikke-eksisterende blant nyutdannede kandidater.

I utdanningssystemet er det per i dag stort sett bare farmasiutdanningen som inkluderer opplæring innenfor regulatoriske krav og kvalitetssystemer for medisinerutvikling. Av dagens nyutdannende farmasøyter velger imidlertid ca 70 % jobb i apotek, og de fleste andre går til sykehus. Svært få velger industrien. Denne tendensen har vært økende de senere årene. Det er stor mangel på galenikere (farmasøyter med spesialisering innen praktisk legemiddeltilvirkning) i Norge. Oslo og Tromsø de eneste som har galenisk forskningsbasert utdanning, men utstyret, spesielt i Oslo, er delvis foreldet og er derfor ikke velegnet til å gi studentene erfaringer som kan komme til nytte i moderne legemiddelproduksjon. Mangelen på interesse fra studentenes side er sannsynligvis også påvirket av manglende involvering fra industriens side gjennom hele studiet, kombinert med aktiv markedsføring fra apotekkjedene som også tilbyr kvelds- og helgejobb på apotek fra tidlig i studiet. Det er få masterstudieplasser for farmasøyter med relevans til produksjon, og det er dårlig tradisjon i Norge for å hospitere hos legemiddelprodusenter. Dette, supplert med at det er vanskelig å få dagens studenter til å dra til nye steder for hospitering, gjør at rekruttering av farmasøyter til industrirelaterte masteroppgaver er krevende.

Det bør derfor tas initiativ for å forbedre tilbudet for studenter på lavere nivå, med fokus på mer regulatorisk og produksjonsrettet kompetanse, også for andre studieretninger enn farmasi. Samarbeid med industrien og tilgang på undervisningspersonell med industriell erfaring vil da være ønskelig. Tilbudet bør omfatte opplæring innenfor regulatoriske forhold, inkludert dokumentasjon som kreves både for produksjon av medisinsk utstyr i hht ISO-standarder, og produksjon for legemidler i henhold til GMP. Per i dag finnes ikke noe utdanningstilbud for dette i Norge, og studenter må ut av landet (f.eks. Danmark) for å finne den type utdanning. Dette er et område som bør systematiseres, for å legge til rette for utvikling og produksjon av både legemiddel og medisinsk utstyr.

Det bør vurderes om Sykehusapotekene, som har sterilproduksjon i mindre skala, kan være relevante samarbeidspartnere for utdannelsessystemet. Videre bør det vurderes en incentivordning for industrien for å legge til rette for hospitering. For eksempel kunne det å ta inn kandidater som kan hospitere i løpet av sin utdanning, være en forutsetning for å kvalifisere for offentlig støtte for å videreutvikle sin produksjonskapasitet. Dersom myndighetene velger å investere i et nasjonalt senter med en egen utviklingsavdeling (se nedenfor), kan det fungere som et kompetansesenter i forhold til nye utviklingstrender og teknologi. I et slik anlegg kan staten som medeier besørge tilgang på morgendagens utstyr, og det kan designes for flerbruk slik at også universitetene kan få tilgang til infrastruktur for utdanning og utvikling av morgendagens produksjonsmedarbeidere.

Det må en livskraftig legemiddelindustri til for å opprettholde og videreutvikle produksjonskompetanse i Norge. Utvikling av kompetansegrunnlaget gjennom utdanningssystemet må skje i samarbeid med industrien, og vi er overbevist om at et miljø med aktiv produktutvikling og sterke produksjonsbedrifter med nye karrieremuligheter, vil øke interessen for industrielt tilpassede studier blant nye studentkull. Med mer produktutvikling og industriell produksjon vil det komme nye muligheter for hospitering, og det vil bli enklere å få flere masterstudieplasser med relevans til produksjon for både farmasøyter, bioteknologer og andre naturvitere.

Infrastruktur for utvikling og beredskapsproduksjon – offentlig-privat samarbeid

Som kartleggingen viser, mangler det tilgjengelig infrastruktur for utvikling og produksjon av antibiotika og andre typer API i Norge. Produksjon av komplekse virkestoff som for eksempel antibiotika, vil være avhengig av å være tilknyttet en FoU-enhet hvor man er oppdatert på den nyeste teknologien, slik at problemer kan løses og prosesser utvikles og forbedres.

Produktutvikling

En utviklingsenhet med infrastruktur for bioteknologisk produksjon (dyrking i bakterier og mammalske celler) og kjemisk syntese hvor man kan modifisere molekylerne som er produsert eller syntetisere andre substanser, kan også benyttes for utvikling av andre typer produkter, inkludert nye legemiddelkandidater utviklet av norske virksomheter, både etablert industri og oppstartsselskaper. Dette vil sørge for inntekter i perioder hvor det ikke er pågående beredskapsproduksjon, og når det er ledig kapasitet for utvikling. Et slikt FoU-senter bør planlegges slik at infrastruktur, personell, kompetanse og kvalitetssystemer m.m. i størst mulig grad kan utnyttes på tvers mellom FoU-senteret og produksjonsvirksomheten.

Et flerbruks FoU-senter som beskrevet, sammenfaller til dels med det man kan kalle et Katapultsenter for medisinsk industriell bioteknologi. SIVA administrerer ordningen Norsk katapult, som finansierer etablering av katapultsentere innenfor nye relevante industriområder, og basert på diverse kartlegginger har de kommet til at industriell bioteknologi er et slikt område som det bør satses på i Norge. Ettersom industriell bioteknologi er grunnleggende både for antibiotika- og vaksineproduksjon, vil dette kunne passe som en del av et FoU-senter for beredskap og ny produksjon.

Vi mener at det bør vurderes om investeringskostnader til et FoU-senter tilknyttet beredskapsproduksjon delvis kan komme via SIVAs ordning for Norsk katapult. Vi vil derfor foreslå at HOD i samråd med NFD vurderer muligheten for å kombinere et katapultsenter for industriell bioteknologi til medisinsk bruk, med et nasjonalt senter for industriell produksjon av antibiotika og andre produkter i kommersiell skala. I et senter som etableres som et offentlig-privat samarbeid, bør det avklares om også Forskningsrådets INFRASTRUKTUR-midler kan være relevante.

Opprensing av legemiddelingredienser

Som nevnt i kartleggingen ovenfor (Vedlegg 1) mangler Norge infrastruktur for opprensing av både kjemisk og biologisk produserte produkter til GMP-standard. Dette vil være høyaktuelt for videre utvikling av norsk legemiddelproduksjon, og er derfor en sentral funksjon som bør inkluderes i et nytt FoU-senter. Spesialkompetanse og infrastruktur for rensing vil komme til nytte både for antibiotika, vaksiner og antistoffer. For eksempel må antistoffene som i dag produseres av Diatec Monoclonals, sendes til Spania for opprensing i h.h.t. GMP, før de sendes tilbake til Institutt for Energiteknikk for radioaktiv merking. Diatec er i disse dager i ferd med å starte et eget prosjekt for å kunne etablere rensekapasitet for antistoffer i h.h.t. GMP i Norge, i samarbeid med Polypure.

Antibiotikaproduksjon

Produksjon av virkestoff for antibiotika krever produksjonsanlegg for fermentering av bakterier, kjemisk syntese og modifisering, og opprensing. Dette er noe som ikke eksisterer i Norge i dag. Antibiotika som har gått av patent er kanskje den type legemiddel som har aller lavest lønnsomhet. Det er karakterisert ved at det 1) virker, slik at hver pasient trenger det i bare en kort periode, 2) skal brukes minst mulig av det, for å hindre resistensutvikling, 3) må selges så billig som mulig, på grunn av konkurransen fra lavkostland. Den gang Weifa produserte Weifapenin tabletter for salg i Norge (inntil ca 2012-2013) var det totale PenicillinV markedet ca 25 MNOK i Norge. Oppdaterte tall tyder på at dette ikke har endret seg vesentlig de siste årene, da markedet ligger på ca 30 MNOK.

Vi er kjent med at amerikanske myndigheter er i dialog med Xellia om å bygge en antibiotikafabrikk som de ønsker at Xellia skal drifte. De har derfor bedt Xellia utarbeide en business case for en produksjonsenhet som kan produsere 30 tonn Vancomycin årlig. Kostnadene for en slik enhet er estimert til 150 MUSD +/- 50 MUSD. Formålet med amerikanske myndigheters forespørsel til Xellia på det nevnte business case, er å sikre seg tilgang på det aktuelle antibiotikumet mot at myndighetene dekker investeringskostnadene for etableringen av Xellias fabrikk i USA.

Budskapet fra industrien er at en tilsvarende modell bør benyttes i Norge. Se forslag i Vedlegg 2, 3.1.

Vedlegg 2: Konkrete forslag til prosjekter for å bedre beredskapen i Norge

I det følgende presenteres konkrete forslag innenfor de tre kategoriene med beredskapsprosjekter foreslått, utarbeidet i dialog med industrien. Om forslagene virkeliggjøres, vil de muliggjøre etablering av beredskapsproduksjon i Norge, og samtidig bidra til ny næringsutvikling ved styrking av eksisterende legemiddelindustri, og ved å legge til rette for at nye virksomheter etablerer produksjon i Norge. Målet er å både stimulere til ny industrietablering fra norsk innovasjon og gründervirksomhet, og også bidra til at internasjonale selskaper som driver med aktiv produktutvikling og produksjon vil velge å utvikle sin virksomhet i Norge.

Forslagene må sees på som eksempler på hva som kan realiseres, og oversikten er ikke komplett.

1 Beredskapsavtaler på produkter som allerede produseres i Norge

Diabeteslegemidlet Metformin, produsert av Vistin Pharma AS

Vistin Pharma AS i Kragerø, som tidligere var en del av det norske legemiddelfirmaet Weifa, er en internasjonal leverandør av diabeteslegemidlet Metformin både som aktiv ingrediens og i form av et direkte komprimerbart granulat for tabletter. En mulig beredskapsmodell er at det offentlige kjøper et beredskapslager av Vistin som for eksempel dekker 9-12 mnd forbruk av metformin tabletter i Norge. Dette utgjør et granulatvolum behov på ca 60 tonn. Det kan være i form av et rullerende beredskapslager, slik at man alltid sikrer god holdbarhet og garantert tilgjengelighet. I en beredskaps situasjon kan granulatet raskt og enkelt omgjøres til tabletter, eventuelt av andre lokale aktører som TPI Norway eller eventuelt Kragerø Tablettproduksjon, som er en bedrift under Serviceproduksjon AS.

Vistin har selv dessuten både know how og dossier tilgjengelig for å kunne produsere metformin-tabletter. For at bedriften skulle kunne være en «end-to-end»-leverandør av tabletter, måtte bedriften investere i tablettproduksjonsutstyr i deres dedikerte metformin fabrikk i Kragerø. For å gjøre en slik modell økonomisk realiserbar forutsetter dette at a) det offentlige må være villige til å ko-investere i etablering av en metformintablett produksjonslinje og b) langsiktige leveringsavtaler på minimum på nordisk nivå for å sikre tilstrekkelig volum til å være konkurransedyktige.

Smertestillende legemidler og lokale anestetika i flytende form, produsert av Curida AS

Curida AS på Elverum er en norskeid CMO (Contract Manufacturing Organisation) som har ca 90 ansatte i produksjon og 10 ansatte i FoU. De produserer ulike typer ferdigvare på oppdrag fra kunder, og har spesialisert seg på «blow-fill-seal» fylling av flytende produkter, som de også kan produsere aseptisk. Dessuten utfører Curida import, ID-godkjenning og dispensering av alle råvarer til sykehusproduksjon og serviceproduksjon i Norge.

Curida er klar for å signere en beredskapsavtale på produksjon av smertestillende legemidler (e.g. paracetamol, ibuprofen) og lokale anestetika. Holdbarhet av flytende legemidler er gjerne ca 2 år, slik at et eventuelle beredskapslagere på ferdigvare er mindre relevant enn beredskapslager på aktiv ingrediens, som gjerne kan være i størrelsesorden 5 år eller mer. Derfor er det her mer relevant med en abonnementsordning for beredskap.

Curida er en av de produksjonsbedriftene som har vekstambisjoner i Norge, og de vil også gjerne være med på neste trinn, nemlig videreutvikling med nye produkter i porteføljen. De

skulle gjerne ha sett at norske myndigheter fikk på plass systemer som ligner på de i Finland, hvor sentrale legemiddelprodusenter er forpliktet til ikke å flagge ut produksjonen, men beholde virksomheten i Finland av beredskapshensyn.

Smertestillende tabletter produsert av TPI Norway

TPI Norge har API-produksjon av opioider, og dessuten ferdigvare tablettproduksjon. Under merkevaren Palla Pharma-merket har de etablert sin egen produksjon av kombinasjonstabletter med Kodein-paracetamol som de skal levere til det engelske markedet i et «fast-track»-samarbeid med britiske legemiddelmyndigheter, samt Dihydrocodein og Dihydrocodeine / Paracetamol kombinasjonstabletter. TPI Norway ville være interessert i en beredskapsavtale på disse produktene med også norske myndigheter. De ville også være interessert i å se på muligheten for å utvide sin portefølje med andre produkter av interesse for beredskap, se 2.1 nedenfor.

Beredskap av flere produkter ved at produksjonsbedrifter i Norge utvider porteføljen

Kartleggingen har vist at en rekke bedrifter i Norge ville være interessert i å se på muligheter for å ta inn nye produkter i sin portefølje, og eventuelt også bygge ut sin produksjonskapasitet for å bidra til bedret norsk beredskap. Beredskapsavtaler i denne kategorien må være langsiktige (10-20 år), og vil innebære høyere kostnad og en noe lenger lag-tid enn prosjektene under «Lavhengende frukter». Enkeltprosjekter som involverer bygging av nye produksjonslinjer, beløper seg gjerne til en størrelsesorden på noen titalls mill. Med et statlig bidrag i form av langsiktige beredskapsavtaler på 200-300 MNOK, kunne flere av prosjektene skissert nedenfor realiseres.

Ferdigvareproduksjon

Som nevnt ovenfor ville flere ferdigvareprodusenter være interessert i å utvide sin portefølje med nye produkter. Dette gjelder *Curida* som per i dag produserer flytende og aseptiske produkter i fabrikken på Elverum, og *TPI Norway* ville også være interessert i å se på muligheten for å utvide sin portefølje med andre tablettprodukter av interesse for beredskap, og kunne blant annet produsere Metformin-tabletter for Vistin Pharma.

I denne sammenheng er det spesielt verdt å merke seg *Takedas* fabrikk i Asker. Dette er Takeda-konsernets satsningsanlegg og Center of Competence for produksjon av kalsium tyggetabletter som eksporteres til nærmere 50 markeder over hele verden. Kalsium fra Asker er markedsleder i Europa. Takedas strategiske fokus har imidlertid fjernet seg fra tidligere «Nycomed» til å ikke omfatte kalsiumtabletter, slik at fabrikken i prinsippet «er til salgs». Fabrikken har en moderne utviklingsavdeling for småskala produksjon, og kunne (eventuelt under et nytt eierskap) inkludere nye tablettprodukter både i utvikling og kommersiell produksjon.

Fabrikken i Asker har dessuten store uutnyttede arealer, og kunne relativt enkelt bygge ut sin produksjon med flere produksjonslinjer for å bedre norsk beredskap. Fabrikken kunne utvikles til å bli en dedikert node for tablettproduksjon i et *Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon*.

Produksjon av kjemiske API – virkestoff

GE Healthcare AS kan vurdere å utvide sin portefølje til å inkludere kjemiske virkestoff og ferdige produkter relevante for beredskap. *GE Healthcare AS* er allerede i ferd med å utvide sin portefølje ved å sette opp produksjon nye substanser og produkter som de selv har behov for.

Firmaet kan videre vurdere å utvide for å sette opp produksjon både av andre typer råvarer og aktive ingredienser. Det understrekes imidlertid sterkt at etablering av produksjon av nye substanser er tidkrevende og ressurskrevende, og derfor må en slik vurdering bygges på solide vurderinger av bærekraftighet. Dette vil kreve langsiktige innkjøpsavtaler (10-20 år) med norske og andre nordiske/europeiske myndigheter.

Med sin spesialkompetanse på API-syntese og omfattende erfaring med konkurransedyktig, moderne produksjon for verdensmarkedet, mener vi at GE Healthcare er i utmerket posisjon til å kunne bidra til mer beredskapsproduksjon i Norge.

Produksjon av biologiske API - virkestoff

Norge har per i dag to bedrifter som har pågående biologisk produksjon av legemidler, nemlig Diatec Monoclonals (antistoffer) og Pharmaq Zoetis (fiskevaksiner).

Mulige prosjekter:

Cellebasert produksjon av inaktiverte virus antigen, ved Pharmaq Zoetis

Pharmaq Zoetis er et selskap som produserer fiskevaksiner i Norge. Pharmaq har en fabrikk for produksjon av inaktiverte og levende bakterielle antigen i Overhalla i Trøndelag (ca 80 ansatte) og en topp moderne fabrikk fra 2016 for cellebasert produksjon av inaktiverte virus antigen på Kløfta (ca 30 ansatte). Selskapet har i tillegg en FoU-avdeling i Oslo med 70 ansatte.

Pharmaqs fokus er på vaksiner for fisk, og som den største aktøren på verdensmarkedet, har de et primæransvar for å serve fiskeindustrien. Men fasilitetene de har og teknologien de benytter er like velegnet for produksjon av humane vaksiner, og deres produksjonspersonale har kompetanse på aseptisk GMP-produksjon. De har dessuten oppdatert erfaring på å bygge GMP produksjonslokaler, og har tilgjengelige arealer i bygget på Kløfta.

Dersom norske myndigheter ønsker å gjøre seg bruk av dette for å få opp human vaksineproduksjon, kunne man tenke seg en modell hvor det ble bygget en enhet for produksjon av humane vaksiner i de samme lokalene hvor Pharmaq holder til på Kløfta. Eierskapsmodellen for denne enheten måtte i så fall diskuteres, om Zoetis ville være interessert, om delt eierskap kunne være aktuelt, eller om den skulle eies av et «*Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon*». Men et hovedpoeng måtte være å benytte seg av Pharmaqs kompetanse og erfaring for å få enheten opp og stå og for å drifte den, og så lage en modell hvor Pharmaq kunne benytte lokalene til å øke sin produksjon av fiskevaksiner i perioder uten beredskapsbehov, mot at enheten har en forpliktelse til å dedikeres til beredskapsproduksjon i krisetilfeller. Denne forpliktelsen kunne finansieres gjennom et «beredskapsabonnement» fra myndighetenes side.

Produktet som kommer ut av Pharmaqs produksjon ville være et råvare-utgangspunkt for en ferdig vaksine. Det måtte videre renses gjennom flere rensetrinn, og til slutt blandes til et ferdigvare-produkt.

Vårt forslag til strategi omfatter at det etableres GMP-rensing av biologiske APIer i et *Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon*, og at eksisterende ferdigvareprodusenter får jobben med å lage ferdigvarer av produktene.

Cellebasert produksjon av antistoffer, ved Diatec Monoclonals

Diatec Monoclonals AS er et norskeid selskap med ca 20 ansatte i produksjon, som produserer antistoffer både for bruk i *in vitro* diagnostikk eller som laboratorieverktøy (ISO-produksjon) og

for bruk i antistoffbaserte legemidler (GMP-produksjon). Gjennom en «abonnementsordning» fra det offentlige, kunne Diatec være forpliktet til å produsere definerte antistoffer for beredskap. Slike antistoffbaserte legemidler / vaksiner kunne bli benyttet som «byttevarer» overfor andre land, som en del av et forpliktende samarbeid. Med en slik abonnementsavtale i bunnen, kunne også Diatec se på muligheten for å utvide sin produksjonskapasitet med flere produksjonslinjer.

Det bør også ses på hvilke krav som vil gjelde for produksjon av antistoffer for bruk e.g. som vaksine i en krisesituasjon, og om Legemiddelverket i slike situasjoner kan fire på GMP-regelverket og f.eks. akseptere produkter produsert i hht ISO-standard.

Opprensing av API – virkestoff i hht GMP

Som nevnt over mangler Norge per i dag fasiliteter for GMP-opprensing biologiske legemidler, for eksempel virkestoffene produsert hos Pharmaq eller Diatec. Kompetansen som kreves er i stor grad sammenfallende med kompetansen som kreves for opprensing av andre typer substanser, inkludert antibiotika og andre kjemiske produkter. Dette er noe som derfor naturlig kunne høre inn under et *Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon*, som foreslått.

Beredskap av antibiotika og andre kritiske legemidler

Etablering av et fleksibelt produksjonsanlegg for legemidler er som nevnt over svært omfattende, og et grønt farmasøytisk cGMP produksjonsanlegg for antibiotika/penicillin hvor utslipp til naturen av legemiddelrester og organiske løsninger minimaliseres, er sannsynligvis et av de mest krevende typer anlegg man kan tenke seg å prosjektere og etablere (cGMP betyr *current* Good Manufacturing Practice – basert på de mest oppdaterte regulatoriske retningslinjer).

Innenfor antibiotika er det totalt sett 5 hovedgrupper med produkter, der 4 av produkttypene trenger 100% dedikerte anlegg (gruppe 1 til 4 nedenfor):

1. Pencillin
2. Cefalosporiner
3. Kabapenemer
4. Monobaktam produkter
5. Ikke-Betalactam antibiotika

Med dedikerte fasiliteter menes dedikert ventilasjonsanlegg, at ansatte ikke kan gå fra produksjon på en linje til en annen uten cGMP tiltak for å hindre krysskontaminering (e.g. dusj og omkleddning), og andre tiltak.

Basert på dette faktum må myndighetene utføre en analyse av hvilke typer produkter de mener er kritiske for norsk beredskap, og deretter analysere hvilken strategi som skal benyttes per område.

I dag er det ingen miljøer/ produksjonsbedrifter i Norge som har fasiliteter til produksjon av Betalaktam antibiotika (pencillin, cefalosporiner, monobaktamer eller karbapenemer) hverken som aktiv farmasøytisk ingrediens eller ferdigvare.

Som nevnt under kartleggingen (4.1. og Vedlegg 1) har vi imidlertid kompetanse til å utvikle nye produksjonsprosesser for antibiotika, og også ferdige antibiotikaprodukter både ved fermentering og i kombinasjon med kjemisk syntese. Sintef har i 30 år bistått AlPharma og senere Xellia i prosessutvikling, og den relevante delen av FoU-avdelingen til den globale

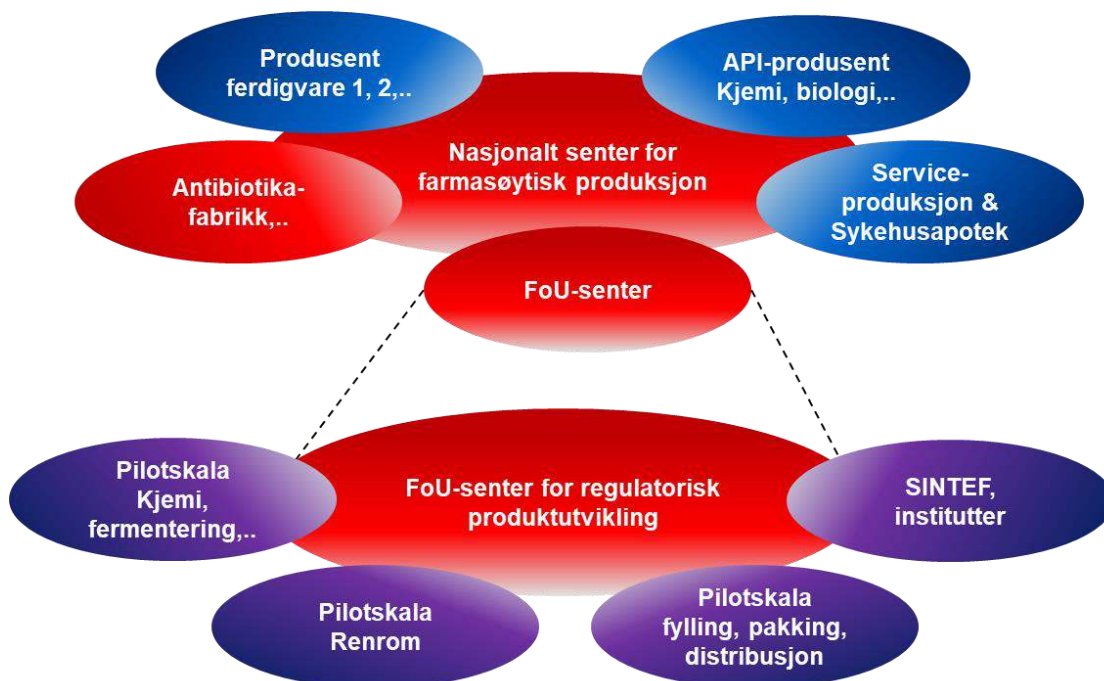
antibiotikaprodusenten Xellia ligger i Norge. Vi har også sterke miljøer som både kan sette opp og drifte nye farmasøytiske produksjonsanlegg, f.eks. GE Healthcare, og også Vistin Pharma.

Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon med FoU-enhet og antibiotikafabrikk – mulig samarbeid med industrien

Alle kommersielle produsenter og også mange av de statlige aktørene som har deltatt i vår kartlegging, uttrykker interesse for å delta i planlegging av et mulig offentlig-privat senter for farmasøytisk produksjon Norge, og mange ønsker å stille kompetanse til rådighet både for prosjektering og drift. Som nevnt over må det innledningsvis foretas en grundig analyse for å avklare hvilke produkter som bør prioriteres, og i hvilken grad de muliggjør flerbruk av utstyr og infrastruktur.

Basert på vår kartlegging og innspill vi har mottatt, ser vi at det som mangler av infrastruktur i Norge i dag, omfatter produksjonsfasiliteter for antibiotika virkestoff og ferdigvare, samt et fleksibelt FoU-anlegg for produktutvikling. Et nytt *Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon* bør derfor inkludere disse elementene, altså en produksjonsenhet (fabrikk) for antibiotika virkestoff og / eller ferdigvare, og et tilhørende fleksibelt, flerbruks FoU-anlegg for produktutvikling og prosessforbedring, se Figur 1 nedenfor. Senteret bør planlegges slik at infrastruktur, personell, kompetanse og kvalitetssystemer m.m. i størst mulig grad kan utnyttes på tvers mellom FoU-anlegg og produksjonsvirksomhet. I tillegg bør ideelt sett alle eksisterende produksjonsbedrifter inngå som samarbeidspartnere i senteret, og representere «noder» med definert spesialkompetanse.

Figur 1: Et «Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon» som omfatter eksisterende legemiddelprodusenter, både industrielle og offentlige (blå), så vel som nyetableringer (rød). Nyetableringene omfatter en produksjonsenhet for antibiotika med et tilhørende flerbruks FoU-senter. Eksisterende aktører med infrastruktur og kompetanse tilpasset produktutvikling, er indikert som samarbeidspartnere til FoU-senteret (lilla).



For å kunne løfte norsk farmasøytisk produksjon til et nytt nivå, er det avgjørende å få til gode samarbeidsmodeller med eksisterende industri og kompetansemiljøer.

Xellia har som en sentral aktør i det globale antibiotikamarkedet erfart at det er krevende å få fram nye antibiotikaprodukter, og at gründerbedrifter som vil utvikle nye antibiotika ofte sliter både med finansiering og med å få utviklet og oppskalert produktene. Xellia har derfor vurdert å etablere en multipurpose enhet for utvikling og småskala produksjon av antibiotika, hvor også gründerbedrifter kunne få tilgang for å utvikle sine produkter. I utgangspunktet har dette vært planlagt for USA, men siden de har sin relevante FoU-avdeling i Norge, kunne de også være interessert i å se på muligheter her. Dette gjelder spesielt om norske myndigheter ønsker å være med på å finansiere infrastruktur for antibiotika-utvikling og produksjon i Norge. Xellias tanker om et slikt multipurpose-anlegg ligger tett opptil det vi har foreslått som et FoU-senter med en tilhørende antibiotikafabrikk. Det er derimot svært lite ny utvikling av antibiotika innen pencillin klassen, så konseptet med mulige synergier mellom beredskapsproduksjon og utviklingstjenester vil være mer relevant for non-betalactam produkter eller cefalosporiner.

GE Healthcare har kapabilitet for produksjon av ferdigvarer i Oslo, med en bred kompetanse, og har også FoU-aktiviteter her. Selskapets unike kompetansebase kan muligens brukes og bygges på for å akselerere opplæring og utvidelse av kapabilitet i Norge. Det er også mulig å etablere nye bygg på GE Healthcares tomt på Storo i Oslo, og selskapet er villig til å se på løsninger for å legge til rette for etablering av ny produksjonskapasitet og selskapsmodeller her.

GE Healthcare støtter et forslag om å vurdere bygging av en FoU-enhet for legemiddelproduksjon. FoU-enheten bør ha hovedfokus på utvikling og produksjon av aktiv ingrediens i henhold til GMP. Hvilke produktteknologier og kapabilitet enheten skal ha må vurderes nærmere, men ideelt sett burde senteret kunne håndtere produksjon av både bakterieproduserte produkter (fermentering – relevant for en del antibiotikaprodukter) og cellebasert produksjon (relevant for andre typer biologiske legemidler inkludert antistoffer). Det bør vurderes kapabilitet for kjemisk syntese, modifisering og opprensing av både kjemiske og biologiske produkter, og ha pilotfasiliteter som inkluderer renrom for utvikling og småskala produksjon av legemidler i h.h.t. cGMP.

Det bør utredes om det er mulig å samordne disse interessene, slik at Xellia, GE Healthcare, Diatec Monoclonals og eventuelt også andre industripartnere kunne gå sammen med det offentlige for å få på plass et senter som kan utvikle ulike typer produkter. Muligheten for å evt plassere FoU-enheten på GE Healthcare's tomt sentralt i Oslo er svært interessant, da dette er i umiddelbar nærhet både til de aktuelle bedriftene og til Oslo Science City, med Universitet, Universitetssykehus, Forskningspark og SINTEF.

Selskaper som GE Healthcare og Xellia kjenner til viktigheten av å kunne serve produksjon med en sterk utviklingsavdeling som inkluderer pilotskala-fasiliteter. Thermo Fisher Scientific er et annet større selskap som har påpekt at det er behov for infrastruktur av denne typen i Norge, og at dette ville representere et konkurransefortrinn for Norge, og vil kunne være avgjørende for hvor internasjonale selskaper som driver med aktiv produktutvikling og produksjon ville velge å utvikle sin virksomhet. Et slikt senter med tilrettelagt, moderne infrastruktur og ansatte med spesialkompetanse på utstyr og generiske prosesser, kunne da benyttes for produktutvikling både for bedriftene som er partnere i senteret, og for andre store og små aktører inkludert gründerbedrifter.

Kostnaden for etablering av en slikt FoU-enhet har vi estimert til i størrelsesorden 400 MNOK i første omgang, og i vårt tentative kostnadsestimat i kapittel 5, foreslår vi at det offentlige bidrar med 200 MNOK. Dette er nok et lavt estimat, og det er klart at scope/ produkter, teknologi og volumer må defineres mer presist før et slikt estimat kan lages.

Xellia Pharmaceuticals er for eksempel i dialog med amerikanske myndigheter rundt bygging av både ny API fabrikk og fabrikk for steril ferdigvare innen ulike antibiotika, og hver av investeringene er på 1.5 – 2 milliarder NOK.

Basert på storskala fordeler i produksjon vil det være mer kostnadseffektivt om beredskapsstrategien kan løftes til et nordisk nivå. I motsatt fall må det avklares om norske myndigheter er interessert i å betale den tilleggskostnaden som eventuelt trengs ved et småskalaanlegg.

FoU-enheten foreslås som utviklingsavdelingen til en ny antibiotikafabrikk i Norge. Om antibiotikafabrikken kan bygges i tilknytning til FoU-senteret vil de kunne maksimere synergimuligheter i infrastruktur og personale. Først må imidlertid arbeidet først starte med å avklare hva som er ønskelig: Produksjon av ett eller noen få antibiotika, og i tilfelle hvilke(t). Dette bør baseres på en norsk strategi som utvikles i samarbeid med andre nordiske evt. europeiske land. Strategien kan bestå av ulike komponenter:

- Etablering av et sikkerhetslager for utvalgte aktive farmasøytiske ingredienser og ferdigvare produksjon i antibiotikafabrikken
- Etableringen av en API produksjonslinje og ferdigvare produksjonsanlegg i antibiotikafabrikken med mindre fasiliteter hos eksisterende produsenter kan benyttes i Norge
- Etablering av sikkerhetslager for andre kritiske ferdigvarer for de produktene som ikke blir del av leveransen fra antibiotikafabrikken

For å planlegge og prospektere et slikt anlegg, må det utarbeides et mandat for en forstudie med klare forventninger og krav til leveranser. En reell forstudie for et anlegg (eller i kanskje heller et senter med flere geografiske lokasjoner som inkluderer virkestoff- og ferdigvareproduksjon av antibiotika), vil ta minimum 6 mnd å gjennomføre og koste flere millioner (10 MNOK foreslått i kapittel 5). Prosjektet må gjennomføres med en dedikert gruppe med representanter fra ulike parter, hvor eksisterende industri er sterkt representert. Det vil være behov for ekstern internasjonal prosjekteringsekspertise for å gjennomføre studien og utarbeide et design/konsept for en produksjonsenhet som inkluderer antibiotika/ evt. penicillin. Det norske svenske selskapet Emtunga i samarbeid med Afry, kan være en relevant aktør for prosjektering av fabrikk og FoU-senter

Forprosjektet vil avklare detaljer som lokasjon, budsjett og tidslinjer. I kapittel 5 er det anslått et budsjett for det offentliges bidrag på 400 MNOK for fabrikk, og en tidsplan på ca 2 år fra avsluttet forstudie. Dette er et estimat basert på svært mangelfull informasjon, og må utredes som en del av forstudien.

Til sammenlikning har Vistin Pharma brukt > 10MNOK til feasibility og detaljert prosjektering av en kapasitetsutvidelse av metformin-produksjonen på Fikkjebakke til ca 200 MNOK, noe som var en vesentlig mer definert og mindre omfattende oppgave.

Det bør være en målsetning å minimalisere behovet for nyetableringer gjennom samarbeid med en rekke av de allerede etablerte aktørene i Norge. Aktuelle samarbeidspartnere er bl.a.:

- Xellia for utvikling og etablering av produksjonsprosesser for antibiotika.

- GE for kompetanse og infrastruktur for kjemisk syntese
- Diatec Monoclonals for celledyrking og produksjon av biologiske legemidler
- Askerfabrikken til Takeda for utvikling og produksjon av tablettbaserte produkter
- Polypure for rensing
- Pharma Production for fasiliteter for renromsproduksjon, fylling og pakking
- Catapult Life Science for mikrobiologi og renrom
- Curida for ferdigvareproduksjon i større skala
- Produksjonsmiljøet i Grenland, med Vistin Pharma og TPI Norway for API-produksjon og ferdigvare tabletter

På kompetanse- og prosjektsiden er også instituttsektoren en sentral samarbeidspartner for et FoU-senter, f.eks. SINTEF på prosessutvikling for antibiotika.

Kostnaden for etablering av et slikt FoU-senter er estimert til i størrelsesorden 2x200 MNOK, hvor det offentlige burde bidra med minimum 50% av investeringskostnaden, se kapittel 5.

Vedlegg F - Miljøkonsekvenser

Bakgrunn

Utslipp fra legemiddelproduksjon er et problemområde i fokus, og i områder med høy produksjon rapporteres det om betydelige utslipp fra produksjonen. Med sine lave produksjonskostnader og nasjonale incentiver står India for 20% av verdens legemiddelproduksjon med en årlig produksjon av 20.000 tonn (Mohan, T., 2020). India og Kina produserer en svært stor andel av antibiotika API (Anh et al. 2020, Schaaf et al. 2020). Kina og India er land som historisk sett har hatt dårlig standard på lovgiving og kontroll av industriutslipp (Yuan et al. 2020), og det er fra disse to landene rapportert betydelig forurensning i akvatiske økosystemer (Anh et al. 2020, Cardoso et al. 2014, Fick et al. 2009, Larsson 2014, Zhang et al 2018).

Norge har en sterk lovgiving for å miljøvern, hvor forurensningsloven og plan- og bygningsloven i stor grad er styrende for etablering og drift av industrivirksomhet, inkludert farmasøytisk industri. Til tross for streng lovgiving har det også i Norge vært eksempler på akutte utslipp (Aftenposten, 2005). Det er begrensede regulære utslipp fra produksjon av legemidler, og industrien følges opp gjennom myndighetskontroller og separate miljøovervåkningsstudier (f.eks. Cowi AS 2016 og DNV-GL 2019).

Plan og bygningsloven setter krav til konsekvensutredninger av nye tiltak som kan påvirke miljø og samfunn, og dette er nedfelt i Forskrift om Konsekvensutredninger.

§21 i Forskrift om Konsekvensutredninger krever at faktorer som kan gi vesentlige virkninger for miljø og samfunn skal bli vurdert, og følgende tema er spesifisert:

- naturmangfold, jf. naturmangfoldloven
- økosystemtjenester
- nasjonalt og internasjonalt fastsatte miljømål
- kulturminner og kulturmiljø
- friluftsliv
- landskap
- forurensning (utslipp til luft, herunder klimagassutslipp, forurensning av vann og grunn, samt støy)
- vannmiljø, jf. vannforskriften
- jordressurser (jordvern) og viktige mineralressurser
- samisk natur- og kulturgrunnlag
- transportbehov, energiforbruk og energiløsninger
- beredskap og ulykkesrisiko
- virkninger som følge av klimaendringer, herunder risiko ved havnivåstigning, stormflo, flom og skred
- befolkningens helse og helsens fordeling i befolkningen
- tilgjengelighet for alle til uteområder og gang- og sykkelveinett
- barn og unges oppvekstvilkår
- kriminalitetsforebygging
- arkitektonisk og estetisk utforming, uttrykk og kvalitet.

Beskrivelsen skal omfatte positive, negative, direkte, indirekte, midlertidige, varige, kortsiktige og langsiktige virkninger. Samlede virkninger av planen eller tiltaket sett i lys av

allerede gjennomførte, vedtatte eller godkjente planer eller tiltak i influensområdet skal også vurderes. Der hvor reindriftsinteresser blir berørt, skal de samlede virkningene av planer og tiltak innenfor det aktuelle reinbeitedistriktet vurderes.

Forventede virkninger fra antibiotikaproduksjon i Norge

De forskjellige produksjonsalternativene for antibiotikaproduksjon har forskjellig grad av kompleksitet, men en moderne produksjonsfasilitet som etableres i Norge har potensial til å være i front når det gjelder miljøutslipp, klimagassutslipp, støy og luktutslipp.

Etablering av en ny antibiotikafabrikk vil kunne påvirke miljøet i både anleggsfasen og i driftsfasen, og det er i det følgende gitt en kort beskrivelse av hvilke miljøforhold som kan påvirkes, og hvilke avbøtende tiltak som er tilgjengelige.

	Anleggsfase	Driftsfasen
Visuell påvirkning		X
Utslipp til jord og grunnvann	X	X
Utslipp til luft (avgasser og luktproblematikk)		X
Trafikkbelastning	X	X
Støy, støv og vibrasjoner	X	X
Bruk av ressurser	X	X
Avfall og avløp		X

Miljøpåvirkninger i byggefasen

I byggefasen vil bygging av en antibiotikafabrikk i hovedsak ikke skille seg fra andre bygningsbaserte utbyggingsprosjekter. Miljøpåvirkninger vil kunne være tilknyttet jord- og grunnvannsforurensning, trafikk, støy, støv, vibrasjoner og ressursforbruk. Lokalisering og størrelse av anlegget vil være avgjørende for graden av miljøpåvirkninger.

Ved bygging av en ny fabrikk i Norge er det mange frihetsgrader i forhold til geografisk lokalisering og byggeteknikk som muliggjør så små miljø- og ressursbelastninger som mulig.

Miljøpåvirkninger i driftsfasen

I driftsfasen vil en antibiotikafabrikk kunne påvirke miljøet gjennom visuell påvirkning (avhengig av lokalisering), utslipp til jord og grunnvann, avløp og avfall, utslipp til luft, luktproblematikk, trafikkbelastning, støy og bruk av ressurser.

Nivået av visuell påvirkning, støy og trafikkbelastning vil ikke skille seg vesentlig fra andre bygningsbaserte produksjonsbedrifter, men spesifikke tiltak for å minimalisere utslipp til luft (løsemidler og lukt), akutte og uforutsette utslipp til jord og grunnvann, samt regulære avløps- og avfallsstrømmer må adresseres spesifikt i forhold til den aktuelle framstillingsprosessen.

En antibiotikafabrikk er en kjemisk produksjonsbedrift, hvor kjemikalier og løsemidler inngår i produksjonsprosessen. Ved produksjon av penicilliner via fermentering inngår også mikrober, som har en iboende risiko som må håndteres.

Farmasøytisk industri produserer en kompleks blanding av organiske og uorganiske forbindelser som havner i avløpsstrømmen, og krever rensing før utslipp. Avhengig av om prosessen for antibiotikafremstilling er kjemisk syntese eller fermentering, kan sammensetningen og mengden av avløpet være forskjellig. På grunn av den komplekse sammensetningen i avløpsvannet er det vanskelig å bruke konvensjonelle avløpsvannbehandlingsprosesser, og det kreves ofte en kombinasjon av ulike behandlingsprosesser på tvers av flere behandlingstrinn for å gjøre avløpsvannet egnet for utslipp til avløpssystemet.

Ett viktig tiltak for effektiv håndtering av de forskjellige avfallsstrømmene er behandling ved kilden, noe som betyr reduksjon i avfallsmassen som går til rensing og avfallsstrømmen mindre kompleks.

Forbedring av ressurs- og prosesseffektiviteten er viktig for både økonomi og ressursbruk, og betyr også en betydelig reduksjon av avfallsstrømmer som inneholder uønskede forbindelser, og dermed lavere risiko for miljøpåvirkninger.

På grunn av risiko for utvikling av antibiotikaresistens er det svært viktig at virkestoff ikke slippes ut til avløpsvann eller til miljøet via regulære eller akutte utslipp. De må derfor settes inn tiltak for å minimalisere risiko for akutte utslipp og tiltak for å hindre at eventuelle akutte hendelser ikke medfører utslipp til ytre miljø.

Håndtering av regulære utslipp

I tabell 1 er det gitt en oversikt over aktuelle rensemetoder for en antibiotikafabrikk og hvilken effekt metodene har på avfallsstrømmene. Valg av renseteknologi er en del av prosjekteringen av et produksjonsanlegg, og velges på basis av hvilke kjemisk/farmasøytiske prosesser som er inkludert og produksjonsvolumene som planlegges.

Tabell 1. Aktuelle rensemetoder (fra Schaaf et al. 2020)

Type prosess	Renseteknologi	Effekt
Fysikalsk-kjemisk	Oppholdstanker	Bidrar til å unngå driftsproblemer ved å forhindre plutselige topper i konsentrasjon og belastning i nedstrøms rensetrinn
	pH-justeringer / nøytralisering	Sikrer at vannet ikke er for surt eller alkalisk, bidra til ønskede utfellinger av løste salter, samt øke effektiviteten av nedstrøms biologisk behandling av avløpsvannet
	Koagulering / flokkulering	Redusere belastning i nedstrøms behandlingsprosesser ved å fjerne suspenderte og kolloidale partikler og urenheter
Biologisk	Aerobe systemer (oftest aktivert slam), anaerob nedbryting eller anoksiske prosesser	Effektiv og økonomisk teknologi for å fjerne organiske forurensninger fra avløpsvannstrømmen. Valg av prosess avhenger av faktorer som BOD-nivåer, temperatur, samt tilstedeværelse av forbindelser som påvirker prosessen negativt
Fysisk	Luft- eller dampstripping for fjerning av flyktige organiske løsemidler fra avløpsvann	Tillater separering av løsemidler fra avfallsstrømmen. Dampstripping er mer effektivt, men på samme måte som destillasjon en energikrevende prosess
	Avansert filtrering (mikro-, ultra- eller nano-filtre) og omvendt osmose	Effektiv fjerning av partikler fra avløpsvannet. Avanserte systemer beholder ioner og mikroorganismer
	Fordampningsteknologier:	Effektive metoder for å fjerne salter eller tungmetaller fra avløpsvann. Metodene kan produsere

	• <u>FEE (Falling Film Evaporator)</u>: lavenergi, brukt som en pre-konsentrator i flertrinns fordampingsanlegg • <u>Forsert sirkulasjon</u>: Vanligvis best brukt til væsker som er utsatt for avleiring eller utkrystallisering. Høye innkjøps- og energikostnader • <u>Naturlig sirkulasjon</u>: Brukes til gjenoppkoking i en fordampningsprosess. Primært brukt pga lave energikostnader, enkel operasjon og evne til å håndtere viskøse væsker • <u>Platefordamper</u>: kortere oppholdstid, gir konsentrater av god kvalitet; • <u>MEE (Multi-effect evaporators)</u>: flertrinns fordampningsprosess som gir en mer termisk effektiv fordampningsprosess	kondensat av høy kvalitet som kan resirkuleres i prosessen, og dermed muliggjøre reell null væskeutslipp
	Tørking • Tynnfilm tørking (ATFD: Agitated Thin Film) er egnet for kontinuerlig bearbeiding av konsentrerte materialer	Fordampning av vann fra svært viskøse avfallsstrømmer. Gjenværende tørre faste stoffer (pulver) har ca. 10-15 % fuktighet.
Fysisk og biologisk	Biorektormembran (MBR)	Avansert avløpsvannbehandling som er generelt mer effektiv for

		fjerning av partikler og mikroorganismer
Oksidativ	Ozon / hydrogenperoksidbehandling	Behandling av vanskelige organiske forurensninger

Luktproblematikk er et tema i farmasøytisk industri, og lukt kan komme fra både produksjonen og renseprosessene som er installert. Selv om avgasskrav er opprettholdt, f.eks. i forhold til flyktige organiske forbindelser, kan det oppstå luktproblematikk, noe som er lite ønskelig for anlegg som ligger nær bebyggelse. I Norge er det utviklet en veileder for regulering av luktutslipp i tillatelser etter forurensningsloven (Klima og forurensningsdirektoratet 2013).

Teknologi for luktbehandling kan klassifiseres i tre kategorier; kjemiske (termisk oksidasjon, katalytisk oksidasjon, ozonering), fysiske (kondensering, adsorpsjon, absorpsjon) og biologiske (ved bruk av biofiltre, bioscrubbere og andre bioreaktortyper) (Barbusinski et al. 2017). En godt planlagt prosess for fjerning av lukt vil være svært effektiv, og det forventes at et moderne antibiotikafabrikk i Norge vil ha ingen eller minimale luktutslipp.

All produksjon av varer vil ha et klimaavtrykk, i denne sammenhengen hovedsakelig gjennom CO₂-utslipp. Utslippene følger bruk av råstoff, energiforbruk, eventuell avgassing fra renseanlegg og transport. Et vanlig verktøy for beregning av klimaavtrykk er livsløpsanalyser (LCA), som vil inkludere alle faser, fra råstoffproduksjon til API- og ferdigvareproduksjon. Vi har i Norge tilgang til elkraft som i hovedsak er basert på fornybare kilder, og en fabrikk i Norge sammenliknet med f.eks. Kina og India vil mest sannsynlig ha et lavere klimaavtrykk.

Akutte utslipp

Det vil i all produksjon være en risiko for uforutsette hendelser, noe som også vil gjelde en antibiotikafabrikk. Kilder til akutte utslipp kan være API og råstoff og kjemikalier benyttet i produksjonen, og kan stamme fra selve produksjonsprosessen, lagertanker eller rensesystemer.

Det stilles krav til utforming av både drifts- og produksjonsanlegg (inkl. renseanlegg) for å minimalisere risiko for akutte utslipp, og det forventes at en ny antibiotikafabrikk i Norge vil ha en utforming og driftsrutiner med minimal risiko for akutte utslipp.

Overvåkning av ytre miljø

Landbasert industri som er regulert av Miljødirektoratet er pålagt å drive miljøovervåkning dersom virksomheten gir utslipp til vann, og vil gjelde for en antibiotikafabrikk som slipper ut rensset avfallsvann direkte til vann. Målet med en slik miljøovervåkning er å undersøke hvordan utslipp fra industribedriftene påvirker tilstanden i vannforekomsten. Overvåkingen

kan være prøvetaking av biota (f.eks. blåskjell, fisk, albusnegl) og sediment for analyse av miljøgifter. Den kan også bestå av undersøkelser av bunnfauna, vannplanter og planteplankton samt fysisk-kjemiske og hydromorfologiske kvalitetselementer. Det er bedriftene selv som er ansvarlige for gjennomføring av miljøovervåkning, og rapportene er offentlig tilgjengelige gjennom nettsiden "Norske utslipp". Eksempler på miljøovervåkning i forbindelse med legemiddelproduksjon er Cowi AS (2016) og DNV-GL (2019).

I tilfeller med akutt forurensning kan det bli iverksatt spesifikk miljøovervåkning for å undersøke hvordan den akutte hendelsen har påvirket miljøet.

Litteratur

Anh, H. Q., Le, T. P. Q., Le, N D., Lu, X. X., Duong, T. T., Garnier, J., Rochelle-Newall, E., Zhang, S., Oh, N.-H., Oeurng, C., Ekkawatpanit, C., Nguyen, T. D., Nguyen, Q. T., Nguyen, T. D., Nguyen, T. N., Tran, T. L., Kunisue, T., Tanoue, R., Takahashi, S., Minh, T. B., Le, H. T., Pham, T. N. M., Nguyen, T. A. H., "Antibiotics in surface water of East and Southeast Asian countries: A focused review on contamination status, pollution sources, potential risks, and future perspectives" *Science of The Total Environment* 764 (2020)

Aftenposten " 250 kilo antibiotika gikk rett i kloakken", 15.02.2005

Barbusinski, K., Kalembe, K., Kasperczyk, D., Urbaniec, K., and Kozik, V. "Biological methods for odor treatment – A review", *Journal of Cleaner Production* 152 (2017)

Cardoso, O., Porcher, J.-M. og Sanchez, W. "Factory-discharged pharmaceuticals could be a relevant source of aquatic environment contamination: Review of evidence and need for knowledge", *Chemosphere* 115 (2014)

Cowi AS " Vannovervåkning Kilsfjorden, utslipp fra Vistin Pharma Fikkjebakke" (2016)

DNV-GL " Miljøovervåking utenfor Ramslandsvågen 2018 GE Healthcare" (2019)

Fick, J., Söderström, H., Lindberg, R.H., Phan, C.H., Tyskling, M. og Larsson, D.G.J. "Contamination of surface, ground and drinking water from pharmaceutical production", *Environmental Toxicology and Chemistry*, Vol. 28, No. 12, pp. 2522–2527 (2009)

Klima og forurensningsdirektoratet "Regulering av luktutslipp i tillatelser etter forurensningsloven", TA-3019 (2013)

Konsekvensutredninger for klima og miljø i hht. Forskrift om konsekvensutredninger

Milljøkonsekvensrapport Leo Pharma (Danmark)

Larsson D.G.J. "Pollution from drug manufacturing: review and perspectives", *Phil. Trans. R. Soc. B* 369: 20130571 (2014)

Mohan, T. "Good Laws Exist – but Laws Alone Won't Fix India's Pharmaceutical Pollution", *The Wire* (2020)

Schaaf N., Panorel I., Caputo A., Prakash S., Shaw B., Verma N., and Veem K. "Reducing Emissions from Antibiotics Production", *SIWI* (2020)

Yuan, J., Lu, Y., Wang, C., Cao, X., Chen, C., Cui, H., Zhang, M., Wang, C., Li, X., Johnson, A. C., Sweetman, A. J. og Du, D. "Ecology of industrial pollution in China, Ecosystem Health and Sustainability, 6:1 (2020)

Zhang, R., Pei, J., Zhang, R., Wang, S., Zeng, W., Huang, D., Wang, Y., Zhang, Y., Wang, Y., and Yu, K. "Occurrence and distribution of antibiotics in mariculture farms, estuaries and the coast of the Beibu Gulf, China: Bioconcentration and diet safety of seafood", *Ecotoxicology and Environmental Safety* 154 (2018)

Vedlegg G – Antibiotikaresistens

Generelt om antibiotikaresistens

Noen bakterier lar seg ikke drepe eller hemme av antibiotika. Med antibiotikaresistens mener vi at bakteriene er resistente, eller motstandsdyktige, mot antibiotika. Bakterier kan være resistente mot en eller flere typer antibiotika. Bakterier som er resistente mot minst to ulike typer antibiotika kalles multiresistente¹³⁴.

Alvorlige infeksjoner som skyldes bakterier bør behandles med antibiotika. Hvis bakteriene er resistente mot antibiotika, blir infeksjonen vanskeligere å behandle, den kan vare lenger, og i verste fall kan den ikke behandles. Pasienter med svekket immunforsvar er mest truet av antibiotikaresistente bakterier, for eksempel pasienter som får cellegiftbehandling.

Det har alltid eksistert antibiotikaresistente bakterier. Når vi bruker antibiotika, gir vi de resistente bakteriene gode vekstvilkår. Høyt forbruk av antibiotika vil derfor øke andelen bakterier som er resistente. Stor reisevirksomhet fører også til at resistente bakterier lett spres mellom ulike land.

I Norge er vi fortsatt i en heldig situasjon med lite antibiotikaresistens¹³⁵, men tallene er økende også her. I Sør- og Øst-Europa er resistens langt mer utbredt¹³⁶. For eksempel er forekomsten av resistente gule stafylokokker i det sørlige Europa ti ganger så høy som i Norge.

Bakterier kan ha naturlige resistensmekanismer, eller de kan erverve slike mekanismer som en konsekvens av at de eksponeres for antibiotika. Resistensmekanismer kan overføres mellom ulike typer bakterier gjennom genoverføring. Resistens kan fremskyndes av ulike drivere, som blant annet antibiotikumets virkespekter, dosering, varighet, virkningsmekanismer og biologiske halveringstid. Virkespekteret til et antibiotikum kategoriseres ut fra antall ulike bakteriearter antibiotikumet enten vil drepe eller hemme. Bredspektrede antibiotika påvirker flere typer bakterier, og vil kunne øke resistenspresset.

Antibiotika som har flere ulike virkningsmekanismer mot bakterien, har flere sjanser til å drepe eller hemme den.

WHO har gjennom AWaRe-kategoriseringen¹³⁷ delt alle antibiotika i tre kategorier:

1. Tilgang («access»), disse antibiotika bør være første- og andrelinje behandlingsvalg for bakterielle infeksjoner.
2. Varsom («watch»), disse antibiotika bør brukes med forsiktighet på grunn av høyt potensial til å forårsake utvikling av antibiotikaresistens og/eller deres bivirkninger.
3. Begrense («reserve»), disse antibiotika bør kun brukes til spesifikke indikasjoner som for eksempel ved infeksjoner med multiresistente bakterier.

¹³⁴ www.antibiotika.no

¹³⁵ <https://norm-atlas.no/>

¹³⁶ <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-resistance/surveillance-and-disease-data/data-ecdc>

¹³⁷ <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>

Tradisjonelt viktige antibiotika i Norge, som benzylpenicillin, fenoxymetylpenicillin og amoksisillin, er alle klassifisert som «access», og finnes også på WHOs «Essential Medicines List» (EML), dvs. legemidler som alle land bør ha tilgang til.

Sykdomsbyrde og økonomiske konsekvenser av resistens

Det er estimert at 1.27 millioner mennesker i verden døde på grunn av infeksjoner med antibiotikaresistente mikrober (inkludert tuberkulose) i 2019, Den høyeste dødeligheten var sør for Sahara i Afrika (23,7 per 100 000) fulgt av Sørøst-Asia (21,5 per 100 000)¹³⁸. Dødelighet grunnet antibiotikaresistens er et minst like stor som dødeligheten knyttet til store sykdomsgrupper som f.eks. HIV og malaria.

I tillegg til økt sykkelighet og dødelighet, kan AMR (inkludert resistens ovenfor malaria- og HIV-midler) også ha store konsekvenser for verdensøkonomien. Ifølge modeller fra Verdensbanken kan det globale bruttonasjonalprodukt (BNP) etter 2030 i bli redusert med mellom 1,1 prosent (1.000 milliarder dollar tilsvarende 10.000 milliarder kroner) og 3,8 prosent (3.400 milliarder dollar tilsvarende 34.000 milliarder kroner) hvis effektive tiltak mot AMR ikke implementeres¹³⁹.

I en svensk studie fra 2018 (The European Journal of Public Health, Vol. 29, No. 3, 392–396)¹⁴⁰ har man estimert tilleggskostnader for det svenske helsetjenesten som følge av en økende resistensutvikling til 406 millioner Euro i 2030 og til 1,5 milliarder Euro i 2050, henholdsvis en dobling og 4-dobling av utgangsnivået i 2018, dersom dagens utvikling og praksis forblir uendret. Den største trusselen anses å være bakterier med resistensmekanismer mot en mye brukt gruppe med antibiotika, kalt betalaktamase-antibiotika (ESBL).

Det er utarbeidet globale strategier i regi av Verdens Helseorganisasjon (WHO), og nasjonale handlingsplaner for å forsøke å motvirke utviklingen. Sentrale virkemidler, i tillegg til å øke kunnskap, oppmerksomhet, forskning og overvåkning, er å:

- Redusere bruken av antibiotika, (både totalforbruket og særlig bruken av bredspektrede antibiotika)
- Redusere forekomsten av infeksjoner med effektive smitteverntiltak og vaksiner
- Utvikle nye legemidler og nye diagnostiske metoder

Det europeiske smittevernbyrået (ECDC) har undersøkt hvilken sykdomsbyrde som ble forårsaket av antibiotikaresistente bakterier i EU og EØS i 2015, målt i antall tilfeller, assosierte dødsfall og DALY ¹⁴¹. Ifølge forfatterne er dette den første studien der det er analysert i detalj hvilke negative konsekvenser utviklingen av resistente bakterier har ført til i EU/EØS området. Studien indikerte at sykdomsbyrden i totalt omfang tilsvarer den samlede

¹³⁸ <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2821%2902724-0>

¹³⁹ <https://documents.worldbank.org/en/publication/documents-reports/documentdetail/323311493396993758/final-report>

¹⁴⁰ (<https://doi.org/10.1093/eurpub/cky209>)

¹⁴¹ (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409683/>)

byrden av tilstandene influensa, tuberkulose og HIV. Det er imidlertid ganske ulik sykdomsbyrde i landene. Hellas og Italia har størst sykdomsbyrde som følge av den negative utviklingen, mens de nordiske land og Estland er minst påvirket. Forfatterne er bekymret over at det var observert en generell økende trend i sykdomsbyrde fra 2007 til 2015. Den observerte sykdomsbyrden er størst i sykehus og i andre helseinstitusjoner. Forfatterne konkluderer med at det haster med å ta den negative utviklingen i helseinstitusjonene på alvor og anerkjenne dette som en alvorlig trussel mot pasientsikkerheten. Det pekes på behovet for å utvikle alternative behandlingsmetoder for pasienter som har infeksjoner forårsaket av antibiotika- resistente bakterier og særlig for pasienter som har underliggende sykdommer og som er spesielt sårbare.

Situasjonen i Norge og Norden

De nordiske landene er blant landene som har lavest forbruk av antibiotika i verden. I tillegg utgjør smalspektrede antibiotika en høy andel av totalforbruket. ECDC overvåker bruk av bred- og smalspektrede antibiotika i Europa, og publiserer dette som et forholdstall. Norge hadde det laveste forholdstallet i Europa i 2020 på 0,18. De øvrige nordiske land hadde også lave forholdstall (Sverige 0,31, Finland 0,40 og Danmark 0,62). Nederland lå på 14,4, mens land i Sør- og Øst-Europa hadde langt høyere forholdstall (Ungarn 104, Italia 206, Hellas 607).

142

Det relativt lave totalforbruket, og den høye andelen bruk av smalspektrede antibiotika i Norge er en sannsynlig årsak til at forekomsten av resistens er lav i Norge. I flere år ble det ikke markedsført nye legemidler i Norge hvis man allerede hadde gode nok produkter på markedet, den såkalte behovsparagrafen. Den ble opphevet i 1994 som et ledd i EØS-tilpasning, men dette førte likevel ikke til en «flom» av bredspektrede antibiotika til Norge¹⁴³. Norsk behandlingsskilt, basert på sykehusenes legemiddelkomiteer, nasjonale og lokale antibiotikaveiledere og retningslinjer, de siste års implementering av retningslinjer i alle sykehus, og kvalitetsforbedringsprogram i allmennpraksis og på sykehjem, har sannsynligvis medført at det er et relativt lite marked for bredspektrede antibiotika i Norge. I Norge fikk vi Handlingsplan mot antibiotikaresistens i 2016¹⁴⁴ med et overordnet mål: Å redusere total

¹⁴² Robertson J, Vlahović-Palčevski V, Iwamoto K, Högberg LD, Godman B, Monnet DL, Garner S, Weist K; ESAC-Net Study Group; WHO Europe AMC Network Study Group. Variations in the Consumption of Antimicrobial Medicines in the European Region, 2014-2018: Findings and Implications from ESAC-Net and WHO Europe. *Front Pharmacol.* 2021 Jun 17;12:639207. doi: 10.3389/fphar.2021.639207. Erratum in: *Front Pharmacol.* 2021 Sep 30;12:765748. PMID: 34220495; PMCID: PMC8248674.

¹⁴³ Hobæk B, Lie AK. Less Is More: Norwegian Drug Regulation, Antibiotic Policy, and the "Need Clause". *Milbank Q.* 2019 Sep;97(3):762-795. doi: 10.1111/1468-0009.12405. Epub 2019 Jul 21. PMID: 31328327; PMCID: PMC6739609.

¹⁴⁴

<https://www.regjeringen.no/contentassets/915655269bc04a47928f9e917e4b25f5/handlingsplan-antibiotikaresistens.pdf>

antibiotikabruk med 30% innen 2020, sammenlignet med nivået i 2012. Dette målet ble nådd i 2020.¹⁴⁵

Likevel er den norske behandlingstradisjonen sårbar for endringer i frafall av gamle og foretrukne/smalspektrede antibiotika. Nasjonale faglige retningslinjer for henholdsvis antibiotikabruk i primær- og spesialisthelsetjenesten har som hovedregel kun å anbefale produkter som har markedsføringstillatelse i Norge. Det har de siste årene vært eksempler på at legemiddelprodusenter trekker særlig smalspektrede formuleringer (miksturer og tabletter spesielt tilpasset barn) fra markedet, og dette har medført endringer i anbefalingene i retningslinjene.

Ved en langvarig mangelsituasjon på smalspektrede antibiotika, kan man risikere at forskrivere endrer sine vaner og går over til en vedvarende forskrivningspraksis av mer bredspektret antibiotika som kan bli vanskelig å reversere.

Situasjonen i andre høyinntektsland

Andre høyinntektsland har primært fokusert på reduksjon i antibiotikabruk. Få land har tatt det neste steget ved å øke andelen smalspektrede antibiotika. Leger i primærhelsetjenesten, hvor mest antibiotika foreskrives, er nølende til å gi et smalspektret antibiotikum når effektive, billige og mer bredspektrede antibiotika finnes som for eksempel amoksisillin (som flere land ansett som temmelig smalspektret). Europeisk bruk av fenoksymetylpenicillin fortsetter å gå ned i favør av bredspektret kombinasjonsbehandling som amoksisillin med klavulansyre. Fenoksymetylpenicillin utgjorde kun 9% av total bruk av penicilliner i 2017, mot 46% for amoksisillin med klavulansyre.¹⁴⁶

Det er svært sannsynlig at smalspektrede antibiotika kan brukes trygt og effektivt i flere land, men leger trenger solid og tydelig evidens.

Forutsigbar tilgang til smalspektrede antibiotika er også et problem. Grunnet liten etterspørsel og lav pris er ikke disse produktene lønnsomme. Dermed forlater gjerne legemiddelprodusentene markedet, noe som igjen betyr at disse produktene ikke lenger omtales i retningslinjer.

The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – Study Group for Antibiotic Policies (ESGAP) har definert en gruppe “glemte antibiotika” (“Forgotten antibiotics”). Dette er gamle og ofte patentfrie antibiotika som er valgt ut fra deres unike betydning når det gjelder målretting mot spesifikke mikrober eller i spesifikke kliniske situasjoner. I klinisk praksis gir «Glemte antibiotika» muligheten til å behandle visse infeksjoner med smalspektrede midler, og/eller gi terapeutiske alternativer ved infeksjoner som er vanskelige å behandle på grunn av multiresistens. Listen inkluderer 36 ulike antibiotika, blant annet fenoksymetylpenicillin og pivmecillinam. Studien dokumenterte at

¹⁴⁵ Blix HS, Høye S. Use of antibiotics during the COVID-19 pandemic. Tidsskr Nor Lægeforen. 2021 Feb 12;141(4). English, Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.20.1003. PMID: 33685110.

¹⁴⁶ <https://doi.org/10.1093/jac/dkab173>

per 2017 var fenoxymetylpenicillin ikke markedsført i Albania, Italia, Portugal og Serbia, og pivmecillinam var kun markedsført i 10 av 39 høyinntektsland¹⁴⁷. Pivmecillinam er et relativt smalspektret urinveisantibiotikum som brukes mye i skandinaviske land, og som dermed erstatter mer bredspektrede alternativer. Fenoksymetylpenicillin brukes blant annet til behandling av streptokokk halsinfeksjon, hvor penicillinresistens aldri har vært påvist. Det er også førstevalg (i Norge) ved de aller fleste luftveisinfeksjoner der antibiotika er nødvendig, og luftveisinfeksjoner er den vanligste årsaken til antibiotikabruk.

Situasjonen i lav- og mellominntektsland

Antibiotikaresistens er en økende, og alvorlig, utfordring i lav- og mellominntektsland (LMIC), men samtidig er manglende tilgang til effektive antibiotika også et stort problem. Hvert år dør millioner av barn av infeksjoner som kunne vært behandlet hvis riktige antibiotika var tilgjengelig¹⁴⁸.

Høy andel antibiotikaresistens kan i enkelte land knyttes til at pasienter kjøper antibiotika uten resept, og feil bruk er vanlig.

Data om antibiotikabruk er mangelfull i de fleste LMIC. WHO publiserte en rapport¹⁴⁹ i 2019 med data om antibiotikabruk i 2015 fra 64 land, inklusiv 16 LMIC. Det er også mangelfulle data for antibiotikaresistens. Kun 38 LMICer (av ca. 135) rapporterte antibiotikaresistens data til WHOs GLASS system i 2020¹⁵⁰.

Et bekymringsfylt høyt nivå av antibiotikaresistens er estimert i flere LMICer. Selv i land med dårlig tilgang til antibiotika finnes det høyt antall resistente gener i kloakk¹⁵¹.

Konklusjoner

Norge og Norden har behov for forutsigbar tilgang til smalspektrede antibiotika. Dette gjelder særlig de smalspektrede penicillinene som har hatt høyt og stabilt bruk i mange tiår (se de grønne J01CE figur 1)¹⁵².

¹⁴⁷ Pulcini C, Mohrs S, Beovic B, Gyssens I, Theuretzbacher U, Cars O; ESCMID Study Group for Antibiotic Policies (ESGAP), ReAct Working Group on Old Antibiotics. Forgotten antibiotics: a follow-up inventory study in Europe, the USA, Canada and Australia. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Jan;49(1):98-101. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2016.09.029. Epub 2016 Nov 16. Erratum in: *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Apr;49(4):482. PMID: 27887966.

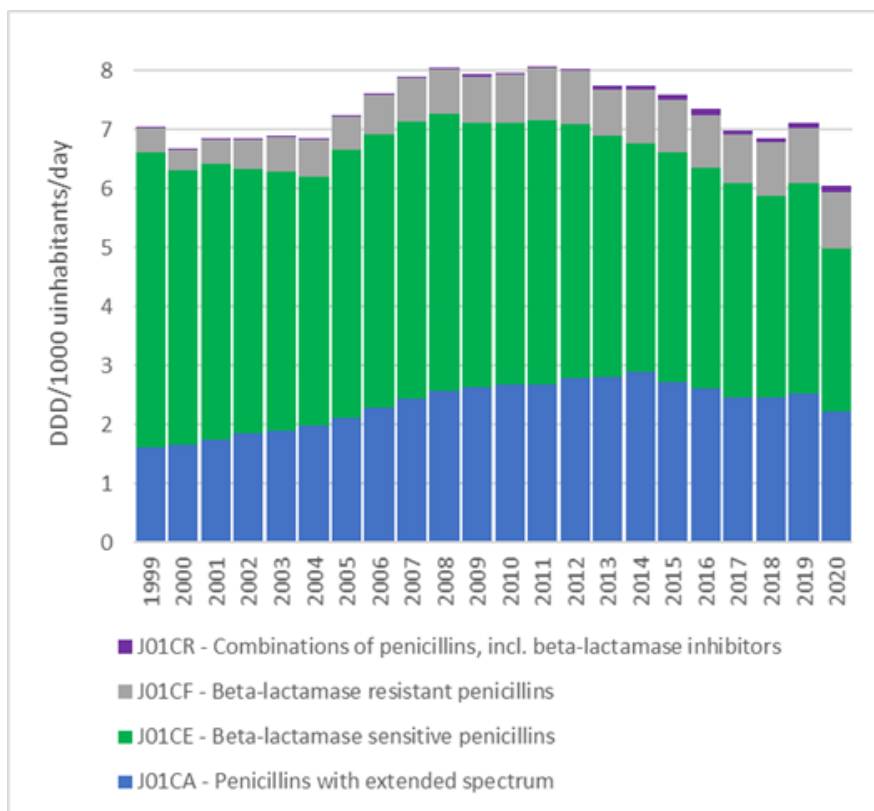
¹⁴⁸ [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61698-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61698-6)

¹⁴⁹ <https://www.who.int/publications/i/item/who-report-on-surveillance-of-antibiotic-consumption>

¹⁵⁰ <https://www.who.int/publications/i/item/9789240027336>

¹⁵¹ <https://www.nature.com/articles/s41467-019-08853-3>

¹⁵² Kilde: Folkehelseinstituttet



Figur 1: Bruk av ulike grupper av antibiotika i Norge i perioden 1999-2020

Antibiotikaresistens er økende over hele verden, og vil gi økende mengde dødsfall, uhelse og helseutgifter. Bruk av smalspektrerte antibiotika, på bekostning av mer bredspektrerte midler, kan bidra til å forsinke resistensutvikling. I Norge og Norden har vi derfor behov for forutsigbar tilgang på smalspektrerte antibiotika. I andre deler av verden vil en bedret tilgang til smalspektrerte antibiotika kunne føre til økt relativ bruk av disse midlene.

Vedlegg H – Legemiddelmangler

Hvordan legemiddelmangler, herunder antibiotikamangler, håndteres i Norge

Legemiddelverket mottar meldinger om mangler på, eller avregistreringer av legemidler direkte fra innehaver av markedsføringstillatelsen. Innehavere av markedsføringstillatelse skal sende melding om avbrudd i forsyningen av legemidler til Norge 2 måneder før mangelen oppstår¹⁵³. Ved oppstått mangel vil Legemiddelverket publisere informasjon om mangelen på sine nettsider. Legemiddelverket vurderer deretter om nasjonale tiltak bør iverksettes. Dette gjøres i samarbeid med Mangelsenteret (Nasjonalt senter for legemiddelmangel og legemiddelberedskap i spesialisthelsetjenesten), legemiddelgrossistene, legemiddelprodusentene og apotekene. Aktuelle tiltak ved legemiddelmangler:

- **Undersøke tilgang på tilsvarende legemidler** som kan erstatte mangelvaren og gir informasjon om dette på nettsiden til Legemiddelverket. I enkelte tilfeller anbefales det bruk av andre legemidler.
- **Tillatelse til salg av utenlandske pakninger** kan gis ved å gi unntak fra kravet om norsk pakningsvedlegg og merking, eller kravet om markedsføringstillatelse i særlige tilfeller hvor pakninger godkjent i EU ikke er tilgjengelig¹⁵⁴. Legemiddelverket styrer ikke tilgangen på de utenlandske pakningene og kan ikke garantere at utenlandske pakninger kan skaffes eller at de dekker opp mangelen fullstendig.
- **Rasjonering** av legemidler. Som følge av midlertidige covid-19-hjemler har Legemiddelverket også fått hjemmel til å vedta rasjonering av bestemte legemidler, som et av flere tiltak for å forhindre legemiddelmangel og sikre folkehelsen.
- **Legemiddelverket utlyser ønske om flere aktører** på det norske markedet i tilfeller vi ser at kommende avregistrering, manglende markedsføring eller sårbar forsyning vil skape en fremtidig mangelsituasjon¹⁵⁵. Utlysningen vil gjelde legemidler som av hensyn til folkehelsen er svært viktige å ha på markedet. Dette vil bl.a. omfatte antibiotika, herunder preparater/ formuleringer som er egnet for barn. MT-innehavere som har preparater med disse virkestoffene oppfordres til å ta kontakt med Legemiddelverket og søke markedsføringstillatelse i Norge.

Markedsføringstillatelse(MT):

For at legemidler skal kunne godkjennes på det norske markedet må produsenten ha en markedsføringstillatelse. Markedsføringstillatelsen gis på grunnlag av farmasøytisk kvalitet, sikkerhet og effekt. Denne ordningen er harmonisert gjennom EU/EØS-samarbeidet

Mangelsenteret (Nasjonalt senter for legemiddelmangel og legemiddelberedskap i spesialisthelsetjenesten) overvåker, kartlegger og prøver å forhindre at mangler oppstår, samt bidrar til å løse mangler på legemidler i spesialisthelsetjenesten. Dette inkluderer også legemidler uten markedsføringstillatelse som ikke er omfattet av leverandørenes rapporteringsplikt til Legemiddelverket og heller ikke finnes i de offisielle statistikkene over legemiddelmangel i Norge. Mangelsenteret har tett kontakt med kliniske fagmiljøer, Legemiddelverket, legemiddelgrossisten som innehar sykehusanbudet, Grossistadministrasjonen, Sykehusinnkjøp HF, Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til

¹⁵³ Forskrift om legemidler (legemiddelforskriften) §8-6

¹⁵⁴ Forskrift om legemidler (legemiddelforskriften) §3-40, §3-54, §2-8

¹⁵⁵ Utlysning av ønskede preparater for å unngå legemiddelmangel

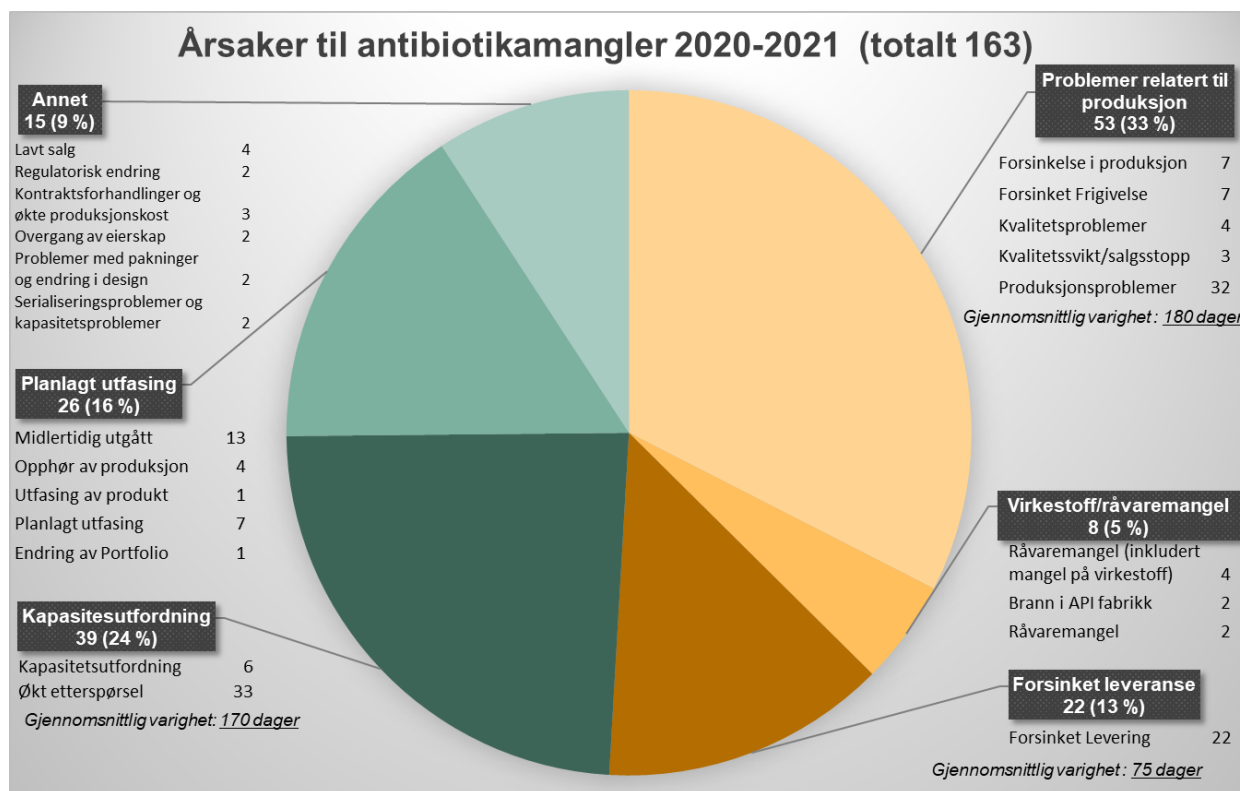
barn, Nasjonal kompetansetjeneste for antibiotikabruk i spesialisthelsetjenesten (KAS), sykehusapotekforetakene samt Serviceproduksjon AS.

Serviceproduksjon AS, et datterselskap av Apotekforeningen, har småskalaproduksjon av enkelte legemidler hvor det ikke finnes legemidler med en markedsføringstillatelse. De har om lag 100 preparater i produksjon, men ingen antibiotika på listen foreløpig. Legemidlene de produserer er uten en markedsføringstillatelse, såkalt apotekproduksjon eller magistrell produksjon. Dersom en aktør kommer inn på markedet med et preparat med markedsføringstillatelse kan ikke lenger et tilsvarende legemiddel selges fra Serviceproduksjon.

Årsaker til antibiotikamangel

Figur 1 under viser årsakene til antibiotikamangel i årene 2020 og 2021. Datagrunnlaget er historiske legemiddelmangler som er tilgjengelig hos Statens legemiddelverk sin hjemmeside. Flere av årsakene ble språklig standardisert, som f.eks. "problemer med produksjon" til "produksjonsproblemer". Legemiddelmangler som gikk over begge årene er kun telt én gang.

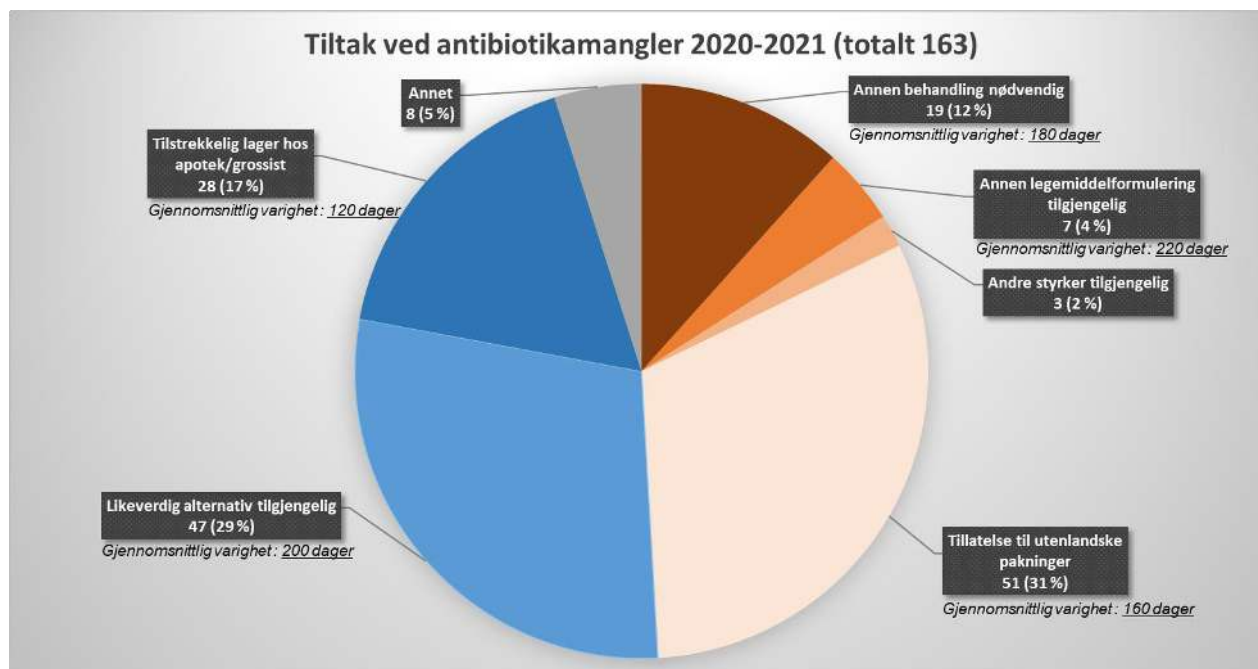
Snittet for varighet for hver kategori ble utregnet basert på alle mangler innenfor gjeldende kategori. Snittet for kategoriene har store standardavvik og kan *ikke* brukes som anslag på hvor lang en antibiotikamangel er basert på årsak. Varigheten på f.eks. råvare-/virkestoffmangler varierer fra 30 til 1020 dager. Datagrunnlaget er i tillegg relativt lite. Likevel illustrer snittvarigheten forskjellen i varighet ved f.eks. en mangel forårsaket av produksjonsproblemer og en generell forsinkelse i levering.



Figur 1. Diagrammer viser årsaker til antibiotikamangel i årene 2020-2021. Fargespekteret i brunt til gult er mangler knyttet til problemer hos produsent, mens grønt er mangler knyttet til markedet og andre årsaker.

Tiltak ved antibiotikamangel

Figur 2 viser tiltak ved antibiotikamangel i årene 2020-2021. Datagrunnlaget er historiske legemiddelmangler som er tilgjengelig hos Statens legemiddelverk sin hjemmeside. Legemiddelmangler som gikk over begge årene er kun telt én gang. Snittet for varighet for hver tiltaks-kategori ble utregnet basert på alle mangler innenfor gjeldende kategori.



Figur 2: Diagrammet viser tiltak ved antibiotikamangel i årene 2020 og 2021. Delene i diagrammet med en brun/oransje farge er mangler som kan føre til en endring for pasient. Delene i diagrammet med en blå farge indikerer tilfeller hvor det anses at mangelen ikke påvirker pasienten i en stor grad.

Antibiotika-mangler de siste årene

Noen eksempler på antibiotika-mangler er listet i tabell 1. Eksempelene som er brukt er antibiotika det brukes mye av og/eller hvor manglene har hatt større konsekvenser for norske pasienter, for eksempel ved langvarig mangel uten et likeverdig behandlingsalternativ. Tabellen er ikke uttømmende.

Tabell 4: Eksempler på antibiotikamangler

Legemiddel	Periode	Årsak	Konsekvens
Piperacillin/tazobactam Pulver til infusjonsvæske oppløsning	Høst 2017- februar 2021	Brann i fabrikk	Sommeren 2020 ba Legemiddelverket, i samråd med Oslo universitetssykehus, sykehusene om å umiddelbart redusere forbruket av piperacillin/tazobactam med 50 prosent. ¹⁵⁶ KAS utarbeidet råd om å bruke andre antibiotika som alternativ til piperacillin/tazobactam.

¹⁵⁶ Begrenset tilgang til Piperacillin/tazobactam

Legemiddel	Periode	Årsak	Konsekvens
Fenoksymetylpenicillin mikstur og dråper	Mai 2019 – d.d.	Utfordringer med kontraktsforhandlinger og produksjonsproblemer	Mangelen på Apocillin mikstur varte frem til 2021 før produsenten meldte miksturen midlertidig utgått fra markedet. Mangelen på Apocillin førte også til mangelen på Weifapenin, det eneste tilsvarende legemiddelet på markedet. Legemiddelverket ga ut tillatelse til salg av utenlandske pakninger for å kunne løse legemiddelmangelen midlertidig. Miksturen er viktig for å behandle infeksjoner hos barn.
Ceftolozansulfat, tazobaktamnatrium Injeksjonsvæske	Desember 2020 – 10.06.2022	Produksjonsproblemer	Annen behandling nødvendig
Erytromycin Tablett, mikstur og injeksjonsvæske	Desember 2020 – d.d.	Kvalitetsproblemer	Mylan avregistrerte sine Ery-max 1. desember 2021. Samtidig hadde Amdipharm salgstopp av Abbotycin på grunn av kvalitetsproblemer. Legemiddelverket ga ut tillatelse til å midlertidig selge utenlandske pakninger.
Klaritromycin Mikstur	Mai 2021 – d.d.	Lavt salg	Mylan meldte Klacid mikstur midlertidig utgått mai 2021 grunnet lavt salg. Klacid var den eneste miksturen med klaritromycin på markedet. Dette førte til at pasienter må bruke annen behandling.
Mecillinam injeksjonsvæske	08.02.2021 – 31.01.2023	Råvaremangel (inkludert mangel på virkestoff)	Annen behandling nødvendig

Vedlegg I – WGEMA- rapport

Vedlegg J – Kostnadsestimater for en trinnvis modell

1. Innledning

Dette vedlegget tar for seg fremgangsmåten og metodikken rundt kostnadsestimatene for de trinnvise anleggene presentert i kapittel 3 i rapporten. Først vil fremgangsmåten til estimatet av basisverdiene knyttet til investerings- og driftskostnader bli beskrevet, deretter vil metoden brukt i usikkerhetsanalysen bli beskrevet før resultatene blir presentert.

2. Prosessbeskrivelse og basisestimater

2.1 Prosessbeskrivelser

Mulighetsstudien omfatter i alt 25 virkestoffer (se Tabell 2.1, kapittel 2). Vurdering av kostnader knyttet til produksjon av disse virkestoffene og påfølgende kostnader knyttet til produksjon av ferdig produkt (formulerte virkestoff) må baseres på forståelse av hvordan disse produktene produseres industrielt. Basert på en slik forståelse kan man sette opp forslag til prosesslinjer og nødvendig utstyr for å gjennomføre slik produksjon. Produksjon av antibiotika virkestoff er prosesser som innbefatter mange steg og hvor dimensjonering av anlegg er avhengig av forståelse av utbytter i de enkelte prosesstrinn som leder fram til et ferdig produkt. Denne typen detaljer knyttet til industriell kommersiell produksjon av antibiotika er i mange tilfeller bare delvis tilgjengelige da dette er forretningshemmeligheter hos produsentene. For å skaffe grunnlag for kostnadsestimatene har det derfor vært nødvendig å gå detaljert gjennom offentlig tilgjengelig informasjon samt skaffet tilveie informasjon direkte fra spesialister og folk fra industrien. Dette arbeidet er utført både av fagekspertene i prosjektgruppa samt fra Afry. Afry har vært viktigste underleverandør til Menon i deres kostnadsanalyse.

Arbeidet har vært delt inn i følgende hoveddeler.

- Gjennomgang av publisert litteratur og patenter knyttet til produksjon av alle 25 virkestoffer. Basert på dette og dialog med industri/fagekspertene er det satt opp det som regnes som den mest oppdaterte fremstillingsmetode for til hvert av de 25 virkestoffene.
- For hvert av virkestoffene er der deretter gjort en teknisk analyse for å avklare hvilket prosessutstyr som trengs for å gjennomføre de ulike trinnene i disse prosessene.
- For hvert prosesstrinn er det gjort vurdering av utbytter og krav til prosessutstyr og anlegg. Disse vurderingene har så blitt brukt til valg av utstyrsenheter, krav til lokaler og dimensjonering av anlegg og utstyr.
- Basis for beregninger og kostnadsanalyse er da summert basert på forståelse av hver enkelt prosess, en beskrevet produksjonsmetode med tilhørende nødvendige utstyrsenheter samt nødvendige behov for bygg og omliggende/tilhørende infrastruktur.

Trinnmodellen som er beskrevet flere plasser i studien er delt penicilliner og ikke-penicilliner da disse av regulatoriske hensyn ikke kan produseres i samme anlegg. Trinn 1 vil da kun dekke produksjon av ferdigvare fra innkjøpt virkestoff, mens trinn 2 i tillegg vil dekke produksjon av utvalgte virkestoff. Selv om alle produkter har sin egen unike prosess det svært mange fellesnevnerne i produksjonsprosessene mht til hvilke typer utstyr som trengs

både for framstilling (Trinn 2) og produksjon av ferdigvare (Trinn1). Dette innebærer at et anlegg som har en gitt basisutrustning teknisk kan brukes for produksjon av flere produkter. Det er i analysene tatt hensyn til at enkelte produkter vil kreve investering i tilleggsutstyr som ikke er en del av standardutrustningen. Hvor mange og eksakt hvilke produkter som vil bli produsert i de beskrevne anleggene gitt at slik produksjon er realisert er det vanskelig å forutsi da dette er avhengig av hvile produkter som skal produseres, men teknisk og regulatorisk kan både et anlegg for penicilliner og ett for ikke-penicilliner brukes for kampannebasert produksjon av flere virkestoff i samme anlegg. Det er et rimelig anslag at 5-10 virkestoff og tilhørende ulike formuleringer av disse kan produseres i et Trinn 2 anlegg. Skal det produseres flere virkestoff enn dette kan det være formålstjenlig å sette opp en eller flere separate produksjonslinjer for kritisk steg, men samtidig dra fordel av sambruk av deler av utstyret og øvrig infrastruktur.

Som beskrevet i kapittel 3 er alle beregninger (knyttet til Trinn 1 og 2) basert på produksjon av moderate mengder ferdig produkt som representerer en kraftig nedskalering av kapasitet sammenlignet med det som er beskrevet i Menons kostnadsestimater (Vedlegg L). Dimensjonering av utstyr og anlegg tilsvarer en kapasitet på ca 10 tonn virkestoff/år for penicillinene og 3-6 tonn virkestoff/år for ikke-penicilliner som i industriell sammenheng er småskala produksjon. Slik småskala produksjon er enklere realiserbart, men vil da ikke dra nytte av stordriftsfordeler som er viktig for lønnsom storskala kommersiell produksjon.

2.2 Basisestimer knyttet til kostnader for investering og drift

Med basis i prosessbeskrivelser for virkestoff og ferdigprodukt, som også innbefatter analyser av utbytter i de ulike trinn av produksjonsprosessene, er det satt opp kostnadsestimater for etablering og drift av produksjonsfasiliteter knyttet til Trinn 1 og 2 for et fleksibelt anlegg og et penicillinanlegg. I tillegg er det gjort en analyse av kostnader med å etablere et laboratorium for kvalitetsanalyser. I disse analysene er det noen viktige forutsetninger som ligger til grunn. Det forutsettes at alle prosesser er kjent i detalj og kan implementeres. Det er tatt høyde for implementeringskostnader og kostnader knyttet til validering av prosesser og anlegg (dette er poster med betydelig usikkerhet), men ikke til kostnader knyttet til utvikling av de aktuelle prosessene. Det er i disse analysene ikke tatt hensyn til at eksisterende nasjonal infrastruktur vil kunne bli benyttet (som kan være et betydelig kostnadsreducerende tiltak), og det er også enkelte andre poster, slik som tomtekostnader som ikke er tatt med i analysen. De kostnader som er tatt med i analysen er vist i tabellene nedenfor (Oversikt over kostnadsestimater og parametere). Det er som beskrevet under en betydelig usikkerhet knyttet til mange av de estimer som er gjort, men analysen har basis i et datagrunnlag som er hentet fra relevante kilder. Kostnader knyttet til innkjøp av ulike utstyrsenheter, kostnader til lokaler og bygg og driftskostnader er basert på følgende grunnlag:

- Publisert litteratur knyttet til kostnader for etablering og drift av farmasøytiske prosessanlegg, med spesielt fokus på antibiotikaprocesser.

- Data fra databaser på utsyr-, drifts- og byggekostnader (publiserte og lokale baser hos representanter i prosjektgruppen)
- Innhentede tilbud fra relevante utstyrsleverandører.
- Innhentede tilbud fra internasjonale virkestoff-leverandører
- Dialog med og informasjon fra nasjonale industriaktører som har etablert tilsvarende prosessutstyr og som drifter relevante farmasøytiske prosessanlegg i Norge.
- Informasjon fra nasjonale aktører som har bygd og driver forskningsinfrastruktur nasjonalt.

Basert på dette grunnlaget er det satt opp oversikter og analyser som gir et estimat på hva det vil koste å etablere de foreslåtte produksjonskapasitetene nasjonalt. Disse estimatene er videre diskutert med industrirepresentanter i Referansegruppen og korrigeringer er gjort med basis i denne dialogen før ferdigstilling av oversikt over basisestimater gitt i endelig versjon av mulighetsstudien. En av kommentarene fra industrien har vært å ta nok høyde for et betydelig regulatorisk arbeid knyttet til etablering av produksjon, noe som er hensyntatt med å øke antall stillinger knyttet til dette arbeidet.

Basisestimater for alle beskrevne investeringer og driftskostnader er gitt i tabellene nedenfor.

3. Usikkerhetsanalyse

Da dette er en mulighetsstudie og er det stor usikkerhet knyttet til basisestimater som blir brukt i analysen. For å inkludere usikkerhet i estimatene er det derfor blitt utført en Monte Carlo simulering.

3.1 Monte Carlo simuleringer

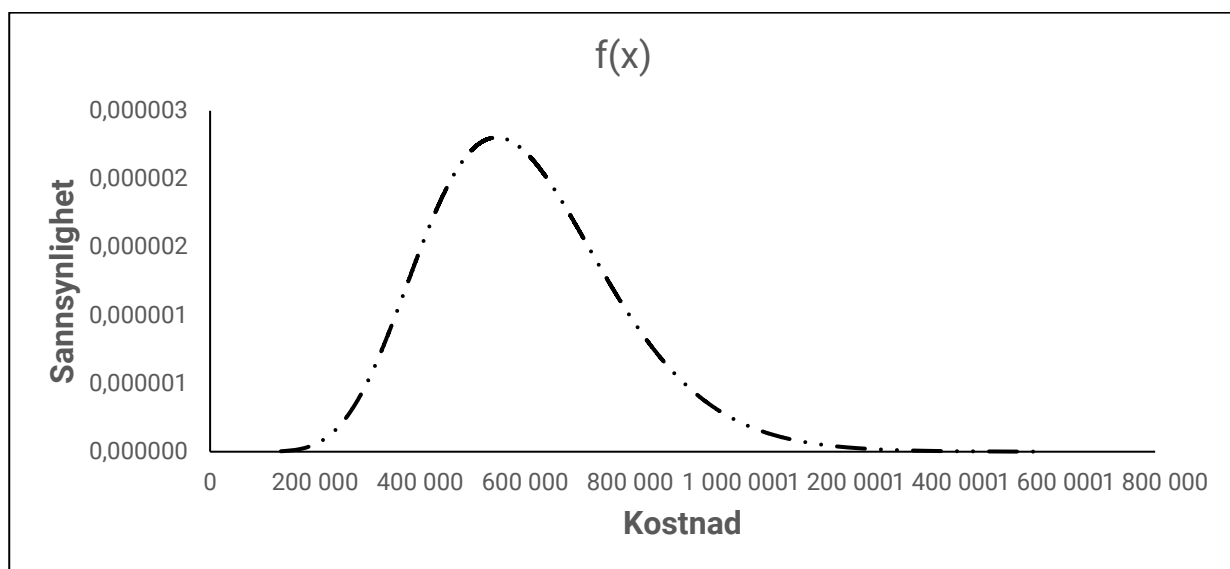
For å beskrive usikkerheten har det blitt gjennomført en Monte Carlo simulering som er kjent som en Probabilistisk Analyse (PA) eller probabilistisk sensitivitets analyse (PSA) i helseøkonomiske analyser.

Monte Carlo simulering er metode hvor hver iterasjon representerer *et tilfeldig trekk* fra parameterens *sannsynlighetsfordeling* og *usikkerhetsspenn*. Når en slik metode er brukt, er det viktig at sannsynlighetsfordelinger til parametere er nøyaktig informert. Da vi ikke har et faktisk datasett knyttet til respektive kostnadselementene og dermed ikke vet den faktiske sannsynlighetsfordelingen, er det blitt gjort antakelser. Dette blir beskrevet nærmere i delkapittel 2.2 og 2.3

Det er ingen fasit på hvor mange iterasjoner som er nødvendig i en Monte Carlo simulering. Det er imidlertid antatt at 1 000 iterasjoner er et minimum, mens en nylig utført studie anbefaler å bruke 10 000 iterasjoner (Hatswill, Bullement, Paulden & Stevenson, 2017).

3.1.1 Valg av sannsynlighetsfordeling for kostnader

Det er mange ulike sannsynlighetsfordelinger å vurdere; normal-, gamma-, beta-, log normal-, log logistic- og weibull-fordeling for å nevne noen. Valg av type sannsynlighetsfordeling avhenger derfor av typen av parameteren, karakteristikken til de ulike fordelingene og hvordan de samstemmer med usikkerheten til parameteren de skal beskrive. For kostnader er det spesielt en egenskap som er viktig, kostnader kan aldri være negative. Gamma-fordelingen er derfor foreslått som den mest passende sannsynlighetsfordeling å benytte for å beskrive usikkerheten knyttet til kostnadsestimater grunnet fordelingen aldri vil inneholde verdier mindre enn 0 (Briggs et al., 2006, ss.84-92). Log normal blir også omtalt som passende. Figur 2.1 nedenfor viser et eksempel for en parameter med 10 000 iterasjoner. Y-aksen viser sannsynligheten for at en spesifikk verdi blir trukket.



Figur 2.1: Eksempel på gammafordeling

Som grafen viser er gammafordelingen "høyere-skjev", som innebærer at det er en lang hale mot de høyere verdiene. Dette betyr at de ekstreme verdiene over basisestimatet avviker i større grad enn ekstreme verdier under. Med andre ord er det høyere sannsynlighet for at ekstreme verdier over gjennomsnittet blir trukket fremfor en ekstremverdi under gjennomsnittet. Dette blir videre knyttet sammen med usikkerhetens størrelse i delkapittel 2.1.2.

3.1.2 Størrelsen på usikkerheten.

Den faktiske usikkerheten er ikke kjent. Det er derfor nødvendig å anta størrelsen av usikkerheten knyttet for alle de respektive parameterne. Det ble gjort en forenkling ved å gruppere parametere etter type kostnad (for eksempel kostnader knyttet til utstyr, godkjenning og validering). Kostnadene ble gruppert i tre ulike grupper, med henholdsvis lav, middels og høy usikkerhet.

Hver gruppe ble tildelt en usikkerhet på 30-100%. Valg av usikkerhet baseres på studiens detaljeringsgrad. Mulighetsstudien er karakterisert som "klasse 5" av *AACE International Recommended Practice 18R-97*, der usikkerhet under basisverdien varierer mellom 30-100% over snittet og 20-50% under snittet. Forskjell mellom usikkerhet under og over snittet gjenspeiler også karakteristikken til gamma-fordelingen. Som nevnt ovenfor er gammafordeling høyere-skjev, og ekstremverdier over gjennomsnittet avviker i større grad enn ekstremverdier under gjennomsnittet.

Gruppering av parametere

- Lav usikkerhet: 30%
- Middels usikkerhet: 65%
- Høy usikkerhet: 100%

Grupperinger ble basert på fagligråd, tilgjengelig litteratur og faktiske tilbud fra potensielle leverandører.

Tabellen nedenfor viser hvilke kostnadskategorier som ble tildelt hvilken usikkerhetsgruppe.

Usikkerhet	Kostnadskategori
Lav (30%)	Utstyr, Bygg kostnader
Middels (65%)	Elektronig installasjon + data, nett., Kromatografi, Design/byggeledelse, Driftssentral, Akkrediteringskostnader, Avfallshåndtering, Logistikk, Råmaterialer, Sterilfiltrering, Andre driftskostnader, Pakkelinje,
Høy(100%)	"Diverse" poster, Eksipienter, Godkjenning anlegg/prosess, Markedsføring,

3.2 P85-verdien

Kostnadene presentert i mulighetsstudien er en P85 verdi. P85 verdien er den 85. prosentilen, med andre ord, P85 er den verdien hvorav 85% av observasjonene er lik eller mindre enn. Overfører vi dette til vår simulering er observasjonene i dette tilfellet hver av iterasjonene produsert i Monte Carlo simuleringen for en gitt kostnadspost. Når man sorterer alle iterasjonene i simuleringen etter stigende rekkefølge, er P85 verdien den verdien som gjør at 85% av iterasjonene er lavere eller lik P85 verdien. P50 verdien vil med andre ord være median da 50% er større eller lik P50.

Det er verdt å nevne at P85 verdien vil bli høyere jo mer usikkerhet som blir lagt til grunn for basisestimatet. Som nevnt ovenfor vil høyere usikkerhet med en gamma-fordeling resultere i et større avvik mellom basis estimatet og de høyeste verdiene. P85 verdien vil derfor bli høyere jo mer usikkerhet som blir lagt til grunn.

Det er imidlertid viktig å understreke at da usikkerheten er antatt vil det også være betydelig usikkerhet knyttet til P85 verdien da den bygger på iterasjonene fra Monte Carlo simuleringen som igjen bygger på usikkerheten lagt til grunn for de ulike kostnadselementene.

3.3 Oversikt over kostnadsestimater og parametere

Kostnadsestimatene blir presentert både som basisestimer og P10, P50, P85 og P90 verdier.

3.3.1 Fleksibelt anlegg – Investeringskostnader trinn 1

1. Analyse laboratorium					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Utstyr	165	89	153	233	256
HPLC, LCMS, plateleser	77	49	75	101	108
Utsyr mikrobiologi	19	12	18	25	27
Utsyr prøvepreparering	9	6	9	12	13
Labinredning	5	3	5	7	7
Fryserom/kjølerom	10	6	10	13	14
Diverse	10	1	7	19	23
El/rør/installasjon	30	9	26	49	56
Data, nett, servere, logistikk	5	2	4	8	9
Laboratoriebygg	70	42	67	95	103
laboratoriebygg + kontor	60	39	58	79	84
Engineering/design/byggeledelse	10	3	9	16	19
Akkrediteringskostnader	100	31	88	163	185
Produkter og biprodukter	100	31	88	163	185
Totalt	335	162	308	491	544

2. Virkestofflager ikke penicilliner					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Utstyr	135	62	121	202	225
Kjøle/fryserom ekstra kostnad	50	32	48	66	70
Instrumentering/monitorering	10	6	10	13	14
Innredning	15	10	15	20	21
Logistikksystemer	20	6	17	32	37
El/rør/Installasjon	20	6	17	33	38
Diverse utstyr	20	2,1	14	38	46
Lagerbygg	115	71	111	154	165
lagerbygg + kontor	105	68	102	137	146
Engineering/design/byggeledelse	10	3	9	16	19
Totalt	250	133	232	355	391

3. Produsjonsfasilitet formulerte legemidler					
3.1 Produsjonsfasilitet tablettproduksjon (5 tonn API) -utstyr					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Utstyr	83	36	73	126	142
Mill	6	4	6	8	8
Blender	4	2	4	5	5
Roller compacter	8	5	7	10	10
Wet mixing	8	5	7	10	11
Fluid bed dryer	4	2	4	5	5
Tablet press	6	4	6	8	8
Tablet coating	6	4	5	7	8
CIP	4	2	4	5	5
Diverse	20	2	14	38	46
El/rør/installasjon	15	4	13	24	28
Data, nett, servere, logistikk	4	1	3	6	7
Totalt	83	36	73	126	142

3. Produsjonsfasilitet formulerte legemidler					
3.2 Produsjonsfasilitet steril løsning -utstyr					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Utstyr	250	133	231	355	391
Sterilfiltrering	20	6	17	33	37
Fyllelinje (hetteglass)	150	96	146	197	211
Diverse	20	2	14	37	46
El/rør/installasjon	20	6	17	33	37
Data, nett, servere, logistikk	10	3	9	16	19
Frysetørke	30	19	29	39	42
Totalt	250	133	231	355	391

3. Produsjonsfasilitet formulerte legemidler					
3.3 Produksjonsfasilitet spesial og nanoformuleringer					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Utstyr	100	11	70	192	231
Diverse utstyr	100	11	70	192	231
Totalt	100	11	70	192	231

3. Produsjonsfasilitet formulerte legemidler					
3.4 Pakkelinje					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Utstyr	90	27	77	149	170
Pakkelinje bokspakking	20	6	17	33	37
Pakkelinje blisterforpakning	50	15	43	83	95
Pakkelinje hetteglass	20	6	17	33	38
Totalt	90	27	77	149	170

3. Produksjonsfasilitet formulerte legemidler					
3.1, 3.2, 3.3 og 3.4 Bygg og kvalifisering					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Bygg	400	253	387	526	565
<i>Produktsjonslokale/kontor</i>	180	116	175	235	252
<i>Renrom (ekstra kostnad)</i>	150	95	146	197	211
<i>Lager ferdigvare</i>	60	38	58	79	84
<i>Engineering/design/byggeledelse</i>	10	3	9	16	19
Gokjenning anlegg/prosess	80	8	55	153	184
<i>Anlegg</i>	30	3	21	58	70
<i>Prosess</i>	50	5	35	95	114
Totalt	480	261	443	680	750

3.3.2 Fleksibelt anlegg – Driftskostnader trinn 1

Driftskostnader trinn 1					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Personalkostnader	255	164	247	332	355
<i>Statlig laboratorium</i>	46	29	44	59	63
<i>Virkestofflager</i>	27	18	27	36	38
<i>Tablettproduksjon</i>	36	23	35	47	50
<i>Sterile løsninger</i>	36	23	35	47	51
<i>Pakking</i>	27	18	26	36	38
<i>QA/QC</i>	36	23	35	47	51
<i>andre stillinger</i>	46	30	44	60	64
Råmaterialer	28	7	23	49	57
<i>Virkestoff</i>	8	2	6	12	14
<i>Eksipienter</i>	0,4	0,0	0,3	0,7	0,9
<i>Hetteglass</i>	0,1	0,0	0,1	0,2	0,2
<i>Etiketter</i>	5	2	4	8	9
<i>Embalasje</i>	5	2	4	8	9
<i>Diverse</i>	10	1	7	19	23
Andre driftskostnader	85	26	74	140	160
<i>Energi</i>	20	6	17	33	38
<i>Akkreditering</i>	10	3	9	16	19
<i>Avfallshåndtering</i>	25	8	22	41	47
<i>Vedlikehold</i>	10	3	9	16	19
<i>Distribusjon</i>	20	6	17	33	37
Markedsføring	36,4	4	25	70	85
<i>Stillinger</i>	36	4	25	70	85
Totalt	404	200	368	591	658

3.3.3 Fleksibelt anlegg – Investeringskostnader trinn 2

4. Produksjon av virkestoff ved fermentering					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Utstyr	850	415	764	1 252	1 400
Seed train	40	25	39	52	56
Produksjonsfermentorer	230	147	223	301	322
Holdetanker (med røring)	50	32	49	65	70
Continuerlig sterilisering	40	26	39	52	56
Kompressor / damp	50	32	49	66	70
Sentrifuger	40	25	39	52	56
Homogenisator	10	6	10	13	14
Mikro/ultrafiltrering	20	13	19	26	28
Crystallisation	15	10	15	20	21
Filtration	30	19	29	39	42
Vacun Nutche Dryer					
Spray dryer	30	19	29	39	42
Kromatografi	40	12	35	65	75
Elektrisk og rør	50	15	43	82	94
Installasjon	50	15	43	82	94
Diverse	150	16	101	289	352
Data, nett, servere, logistikk	5	2	4	8	9
Bygg	200	62	173	329	375
Produskonsbygg + kontor	120	37	104	197	225
Driftsentral	50	16	43	82	94
Engineering/design/byggeledelse	30	9	26	50	56
Gokjenning anlegg/prosess	100	10	68	189	230
Anlegg	50	5	34	95	115
Prosess	50	5	34	94	115
Totalt	1 150	487	1 005	1 769	2 005

5 . produksjon av virkestoff syntese					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Utstyr	263	90	221	426	492
Lagertanker råstoff	15	10	15	20	21
Reaksjonstank 1	9	6	9	12	13
Ekstraksjon Centrifugal	10	6	10	13	14
Filtrering	10	6	10	13	14
Krystallisering	15	10	15	20	21
Filtration	30	19	29	39	42
Dryer					
Diverse	100	11	70	188	229
Elektrisk og rør	24	7	21	40	45
Installasjon	20	6	18	33	38
Utstyr for avfallshåndtering	30	9	26	49	56
Bygg	240	147	231	321	346
Produsksjonslokale	120	77	117	158	168
Kontor	25	16	24	33	35
Lager materiell/ ferdigvare	75	48	73	98	105
Engineering/design/byggeledelse	20	6	17	33	38
Gokjenning anlegg/prosess	140	15	97	267	324
Anlegg	40	5	28	77	94
Prosess	100	10	69	190	230
Totalt	643	252	549	1 014	1 162

3.3.4 Fleksibelt anlegg – Driftskostnader trinn 2

Driftskostnader trinn 2					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Personalkostnader	209	135	204	275	293
<i>Fermentering nedstrøm</i>	73	47	71	96	102
<i>Syntese av virkestoff</i>	46	29	44	60	64
<i>Utvidelse QA/QC</i>	46	29	44	60	64
<i>andre stillinger</i>	46	29	44	59	63
Råmaterialer	53	10	40	93	110
<i>APler</i>	7,5	2	6	12	14
<i>Råvarer</i>	15	5	13	24	28
<i>Diverse</i>	30	3	21	57	68
Andre driftskostnader	110	34	94	180	205
<i>Energi</i>	30	9	25	49	56
<i>Avfallshåndtering</i>	30	9	26	49	56
<i>Vedlikehold</i>	20	6	17	33	37
<i>Validering</i>	10	3	9	17	19
<i>Distribusjon</i>	20	6	17	32	37
Markedsføring	45,5	5	31	86	104
<i>Personal og annet</i>	46	5	31	86	104
Totalt	417	184	369	634	712

3.3.5 Penicillinanlegg – Investeringskostnader trinn 1

1. Analyse laboratorium					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Utstyr	165	89	154	233	256
<i>HPLC, LCMS, plateleser</i>	77	49	75	101	108
<i>Utsyr mikrobiolgi</i>	20	13	19	26	28
<i>Utsyr prøvepreparering</i>	8	5	8	10	11
<i>Labinredning</i>	5	3	5	7	7
<i>Fryserom/kjølerom</i>	10	6	10	13	14
<i>Diverse</i>	10	1	7	19	23
<i>El/rør/installasjon</i>	30	9	27	49	56
<i>Data, nett, servere, logistikk</i>	5	2	4	8	9
Laboratoriebygg	70	41	67	95	102
<i>laboratoriebygg + kontor</i>	60	38	58	78	84
<i>Engineering/design/byggeledelse</i>	10	3	9	16	19
Akkrediteringskostnader	100	31	87	163	186
<i>Produkter og biprodukter</i>	100	31	87	163	186
Totalt	335	161	307	491	544

2. Virkestofflager penicilliner					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Utstyr	295	158	275	415	454
<i>Kjøle/fryserom (ekstra kostnader)</i>	175	111	168	228	243
<i>Instrumentering/monitorering</i>	10	6	10	13	14
<i>Innredning</i>	20	13	20	26	28
<i>Logistikksystemer</i>	30	9	26	49	57
<i>El/rør/installasjon</i>	30	9	26	49	57
<i>Diverse utstyr</i>	30	9	26	49	56
Lagerbygg	160	100	154	212	229
<i>lagerbygg + kontor</i>	150	97	145	196	210
<i>Engineering/design/byggeledelse</i>	10	3	9	16	19
Totalt	455	258	428	627	683

3. Produksjonsfasilitet formulerte penicillinbaserte legemidler					
3.1 Produksjonsfasilitet tablettproduksjon (10 tonn API) -utstyr					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Utstyr	99	46	88	147	165
<i>Mill</i>	8	5	8	10	11
<i>Blender</i>	5	3	5	7	7
<i>Roller compacter</i>	10	6	10	13	14
<i>Wet mixing</i>	10	6	10	13	14
<i>Fluid bed dryer</i>	5	3	5	7	7
<i>Tablet press</i>	8	5	8	10	11
<i>Tablet coating</i>	7,5	5	7	10	11
<i>CIP</i>	5	3	5	7	7
<i>Diverse</i>	20	2	14	38	46
<i>El/rør/installasjon</i>	15	5	13	25	28
<i>Data, nett, servere, logistikk</i>	5	2	4	8	9
Totalt	98,5	46	88	147	165

3. Produksjonsfasilitet formulerte legemidler					
3.2 Produksjonsfasilitet steril løsning -utstyr					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Utstyr	270	153	254	377	411
<i>Sterilfiltrering</i>	20	13	20	26	28
<i>Fyllelinje (hetteglass)</i>	20	13	19	26	28
<i>Diverse</i>	150	97	146	198	211
<i>El/rør/installasjon</i>	20	2	14	38	46
<i>Data, nett, servere, logistikk</i>	20	6	17	33	37
<i>Frysetørke</i>	10	3	9	16	19
Totalt	270	153	254	377	411

3. Produksjonsfasilitet formulerte penicillinbaserte legemidler					
3.3 Pakkelinje					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Utstyr	90	28	78	147	168
<i>Pakkelinje bokspakking</i>	20	6	17	32	37
<i>Pakkelinje blisterforpakning</i>	50	16	43	83	94
<i>Pakkelinje hetteglass</i>	20	6	17	32	37
Totalt	90	28	78	147	168

3. Produksjonsfasilitet formulerte penicillinbaserte legemidler					
3.1, 3.2 og 3.3 Bygg og kvalifisering					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Bygg	510	322	494	673	720
<i>Produsjonslokale/kontor</i>	210	135	204	277	296
<i>Renrom (ekstra kostnad)</i>	200	127	194	262	280
<i>Lager ferdigvare</i>	90	57	87	117	125
<i>Engineering/design/byggeledelse</i>	10	3	9	16	19
Gokjenning anlegg/prosess	80	8	55	152	184
<i>Anlegg</i>	30	3	21	56	69
<i>Prosess</i>	50	5	34	96	116
Totalt	590	331	549	824	904

3.3.6 Penicillinanlegg – Driftskostnader trinn 1

Driftskostnader trinn 1					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Personalkostnader	284	144	222	305	327
Statlig laboratorium	20	13	20	26	28
QA/QC	36,4	23	35	48	51
Virkestofflager	27,3	17	27	36	38
Tablettproduksjon	63,7	3	9	16	19
Sterile løsninger	63,7	41	62	84	90
Pakking	27,3	18	27	36	38
andre stillinger	45,5	29	44	60	64
Råmaterialer	48	13	39	81	93
Virkestoff	20	6	17	32	37
Eksipienter	2	1	2	3	4
Hetteglass	1	0	1	2	2
Etiketter	10	3	8	16	19
Embalasje	5	2	4	8	9
Diverse	10	1	7	19	23
Andre driftskostnader	80	25	69	131	149
Energi	20	6	17	33	37
Akkreditering	10	3	9	16	19
Avfallsavhending	20	6	17	33	37
Vedlikehold	10	3	9	16	19
Distribusjon	20	6	17	33	37
Markedsføring	27	3	19	53	64
Personell og annet	27	3	19	53	64
Totalt	439	184	350	570	634

3.3.7 Penicillinanlegg – Investeringskostnader trinn 2

4. produksjon av 6 APA					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Utstyr	203	76	174	327	375
Lagertanker råstoff	15	10	15	20	21
Enzyme reactor	11	7	11	14	15
Static mixer	2	1	2	3	3
Stired tank reactor	10	6	10	13	14
Pumps	1	1	1	1	1
Crystallisation	15	10	15	20	21
Filtration	30	19	29	39	42
Dryer					
Elektrisk og rør	24	7	21	39	45
Installasjon	20	6	17	33	37
Diverse	70	8	50	137	166
Data, nett, servere, logistikk	5	2	4	8	9
Bygg	160	96	153	216	233
Produskonsbygg + kontor	90	57	88	118	126
Driftsentral	50	32	48	65	70
Engineering/design/byggeledelse	20	6	17	33	38
Gokjenning anlegg/prosess	80	8	55	152	183
Anlegg	30	3	21	57	69
Prosess	50	5	34	95	114
Totalt	443	181	382	695	791

5 . produksjon av penicillin virkestoff					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Utstyr	263	90	219	429	495
Lagertanker råstoff	15	10	15	20	21
Reaksjonstank 1	9	6	9	12	13
Ekstraksjon Centrifugal	10	6	10	13	14
Filtrering	10	6	10	13	14
Krystallisering	15	10	15	20	21
Filtration	30	19	29	39	42
Dryer					
Diverse	100	10	69	192	231
Elektrisk og rør	24	7	21	39	45
Installasjon	20	6	17	33	38
Utstyr for avfallshåndtering	30	9	26	49	56
Bygg	204	123	195	273	293
Produsjonslokale	120	76	116	157	167
Kontor	19	12	18	24	26
Lager ferdigvare	45	29	44	58	62
Engineering/design/byggeledelse	20	6	17	33	37
Gokjenning anlegg/prosess	150	16	104	284	348
Anlegg	50	5	34	95	117
Prosess	100	11	70	189	231
Totalt	617	229	519	986	1 136

3.3.8 Penicillinanlegg – driftskostnader trinn 2

Driftskostnader trinn 2					
Parameter	Basis estimat (100 000 kr)	P-verdier (100 000 kr)			
		P10	P50	P85	P90
Personalkostnader	173	76	159	260	290
6-APA produksjon	46	20	42	68	76
Prod penicillin virkestoff	46	20	42	68	76
Utvidelse QA/QC	36	16	34	56	61
andre stillinger	46	20	42	69	77
Råmaterialer	45	10	35	79	93
Benzylpenicillin	13	4	11	20	24
Råvarer	13	4	11	21	23
Diverse	20	2	14	38	46
Andre driftskostnader	90	28	78	147	168
Energi	20	6	17	33	37
Vedlikehold	20	6	17	33	37
Avfallsavhending	20	6	17	33	37
Velidering	10	3	9	16	19
Distribusjon	20	6	17	33	38
Markedsføring	36	4	25	70	84
Personell og diverse	36	4	25	70	84
Totalt	344	117	297	556	635

4. Resultat

Tabellene nedfor viser de totale estimerte kostnadene for trinn 1 og 2 i det fleksible- og Penicillinanlegget. Estimater er presentert som P85 verdien.

4.1 Et fleksibelt anlegg

Investeringskostnader - Trinn 1	Kostnad (mill. kr)
Nasjonalt laboratorium	49
Utstyr	23
Bygg	10
Akkreditering	16
Virkestofflager	36
Utstyr	20
Bygg	15
Produksjonsfasilitet formulerte legemidler	135
Utstyr-tablett	13
Utstyr- fill & finish	36
Utstyr -spesial prod	19
Utstyr-pakking	15
Bygg	53
Godkjenning og validering	15
Anlegg	6
Prosesser	10

Totale investeringskostnader	235
-------------------------------------	------------

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

Investeringskostnader - Trinn 2 (merkostnad)	Kostnad (mill. kr)
<i>Produksjon fermentering</i>	158
<i>Utstyr</i>	125
<i>Bygg</i>	33
<i>Produksjon syntese</i>	75
<i>Utstyr</i>	43
<i>Bygg</i>	32
<i>Godkjenning og validering</i>	46
<i>Anlegg</i>	17
<i>Prosess</i>	28
Merkostnad trinn 2	278

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

4.1 Penicillinanlegget

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

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

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

Referanseliste

Briggs, A., Schulpher, M. & Claxton, K. (2006). *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford: Oxford University Press.

Hatswell, AJ. Bullement, A. Paulden, M. & Stevenson, M. (2017). Probabilistic Sensitivity Analysis in Health Economic Models; How many simulations Should We Run?. *Value in Health* 2017(Volume 20, Issue 9, PA746).
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.2074>

Vedlegg K – Menon markedsanalyse

Eget vedlegg

Vedlegg L – Menon kostnadsanalyse

Eget vedlegg

Mulighetsstudie for antibiotikaproduksjon

Utgitt

30.03.2022

Utgitt av

Helsedirektoratet

Telefon 810 20 050

E-post postmottak@helsedir.no

Postadresse

Pb. 220 Skøyen, 0213 Oslo

Besøksadresse

Vitaminveien 4, Oslo

Forsidefoto

© Keng Po Leung/Mostphotos

Design

Itera as

www.helsedirektoratet.no