

Hvordan stimulere til utvikling av nye antibiotika – når de helst ikke skal brukes

Christine Årdal, MBA, PhD

10. november 2022



Antibiotikaresistens symbol



Norwegian
Business School

**MIA - Measures for
Improved Availability
of medicines project**



Norwegian Institute of Public Health

Mangler nye, effektive antibiotika

Klinisk «pipeline»

- n=77 kandidater (45 tradisjonelle og 32 alternativer)
- 60% mot WHO prioriterte patogen
- «*Overall, the clinical pipeline and the recently approved antibacterial agents are insufficient to tackle the challenge of increasing emergence and spread of antimicrobial resistance*»

Preklinisk «pipeline»

- N=217 kandidater
- 1/3 stanses hvert år



Nye antibiotika er utilgjengelige

Approval and commercial launch in fourteen high-income countries of NME antibacterials first approved by FDA, EMA, PMDA, or Health Canada, 2010-2019

INN	1st Approval	US	EMA*	UK	Sweden	France	Germany	Italy	Norway	Spain	Greece	Romania	Croatia	Denmark	Japan	Canada	Launches
cefiderocol	14-Nov-19	102	161	306	413												3
lascutloxacin	20-Sep-19														103		1
lefamulin	19-Aug-19	21	343														1
imipenem-cilastatin/ relabactam	16-Jul-19	321	212	382	382				290								4
omadacycline	2-Oct-18	122															1
sarecycline	1-Oct-18	92															1
eravacycline	27-Aug-18	35	24														1
plazomicin	25-Jun-18	6															1
meropenem/ vaborbactam	29-Aug-17	33	448	815	1037	1064											4
delafloxacin	19-Jun-17	196	910	1121													2
bezlotoxumab	21-Oct-16	115	89	174	131	1045	527	618	206	557					413		9
ceftazidime/ avibactam	25-Feb-15	35	484	748	827	1967	720	1049	310	999	980	933	1184	841			12
ceftolozane/ tazobactam	14-Dec-14	49	278	352	383	598	322	657	383	443	383	808	657	352	1630	291	14
oritavancin	6-Aug-14	56	224														1
tedizolid	20-Jun-14	10	276	315	438	577	276	1046	390	294	681	742		276	1432		12
dalbavancin	23-May-14	39	272	914	1279	1097	918	740		619	954	862	923				10
fidaxomicin	27-May-11	35	192	371	371	542	585	889	385	554	432	797	1711	371	2651	1648	14
ceftaroline	29-Oct-10	64	663	726	764	844	717	1007	755	1162	1315	795	2764	734			12
N approved or launched	18	17	14	11	10	8	7	7	7	6	6	6	5	5	5	2	0

Notes: INN = international nonproprietary name; Empty cell = not commercially launched, except in the EMA column where empty cell = not approved by EMA; Number = lag from first approval to commercial launch, in days, except in the EMA column where number = lag from first approval to EMA approval, in days. The US was the country for all first approvals and first commercial launches, with the exception of lascutloxacin, approved and launched only in Japan. Color key: green = lowest lag in days; red = highest lag in days; yellow = 50th percentile lag in days.

Source: Outterson K, Orubu ESF, Rex J, Årdal C, Zaman MH. Clin Infect Dis 2021.

Lite bruk av nye antibiotika

TABLE 7. Total human usage of single antibacterial agents for systemic use in Norway. Sales for overall use are given in DDD/1,000 inhabitants/day. Data from the Norwegian drug wholesales statistics database. The methodology for collection of data on human usage of antibacterial agents is presented in Appendix 2.

ATC group	ATC code	Substance	2012	2014	2016	2018	2020	2021
	J01D D52	Ceftazidime and avibactam				<0.001	<0.001	<0.001
J01DF - Monobactams	J01D F01	Aztreonam	<0.001	0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001
J01DH - Carbapenems	J01D H02	Meropenem	0.03	0.03	0.03	0.02	0.03	0.02
	J01D H03	Ertapenem	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
	J01D H51	Imipenem and enzyme inhibitor	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
J01DI – Other cephalosporins and penems	J01D I02	Ceftaroline fosamil		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
	J01DI54	Ceftolozane and enzyme inhibitor			<0.001	<0.001	0.001	<0.001

Amerikanske salg av nye antibiotika er ca. USD 25 millioner per antibiotikum per år

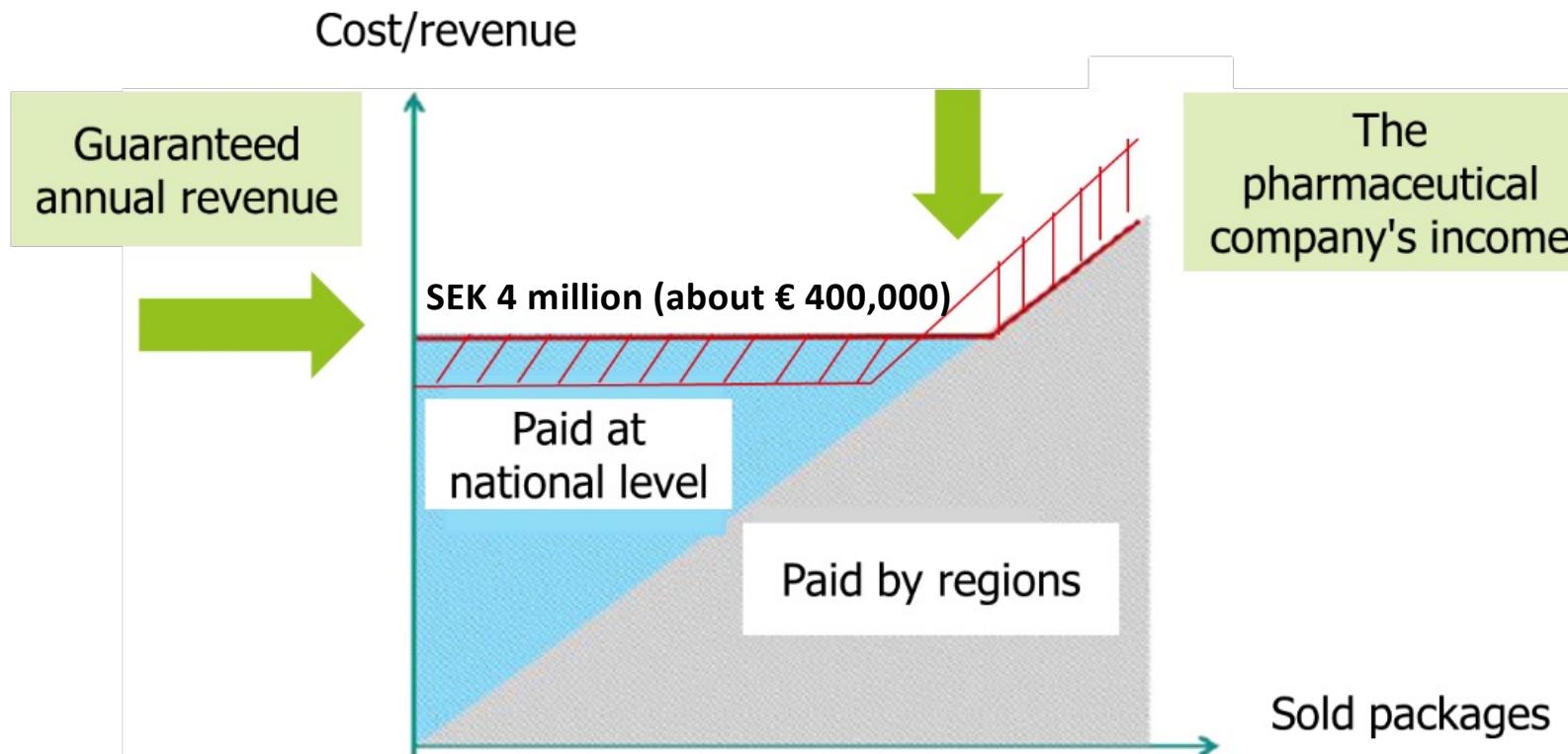
Kilder: NORM-NORM-Vet 2021; Alan Carr, Needham & Co., Sales of newly launched antibiotics in US





Behov for å betale for forutsigbar tilgang til
viktige antibiotika istedenfor bruk

Sveriges inntektsgaranti

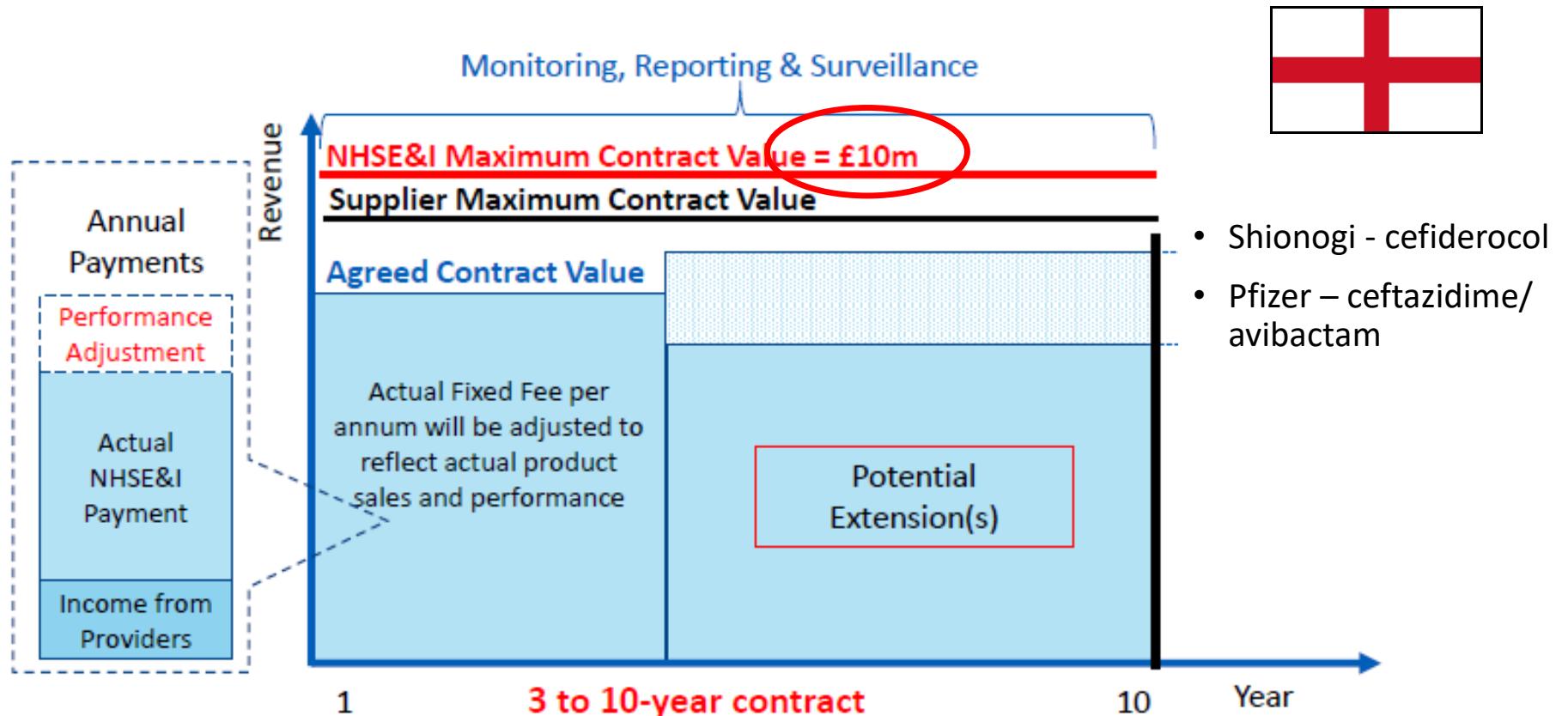


- MSD - ceftolozan-tazobactam
- MSD - imipenem-cilastatin-relebactam
- Shionogi - cefiderocol
- Pharmaprim - meropenem-vaborbactam
- Unimedic Pharma - fosfomycin



Sources: Questions and answers about procurement in pilot study for new remuneration model. Public Health Agency of Sweden: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/92ec9ceb2f2f428cb683add24b4f785b/faq-upphandling-pilotstudie.pdf>

Englands «Netflix» modell



Source: Crabb et al. Developing and testing innovative models for the evaluation and purchase of antimicrobials. March 2020.





EC / EMA

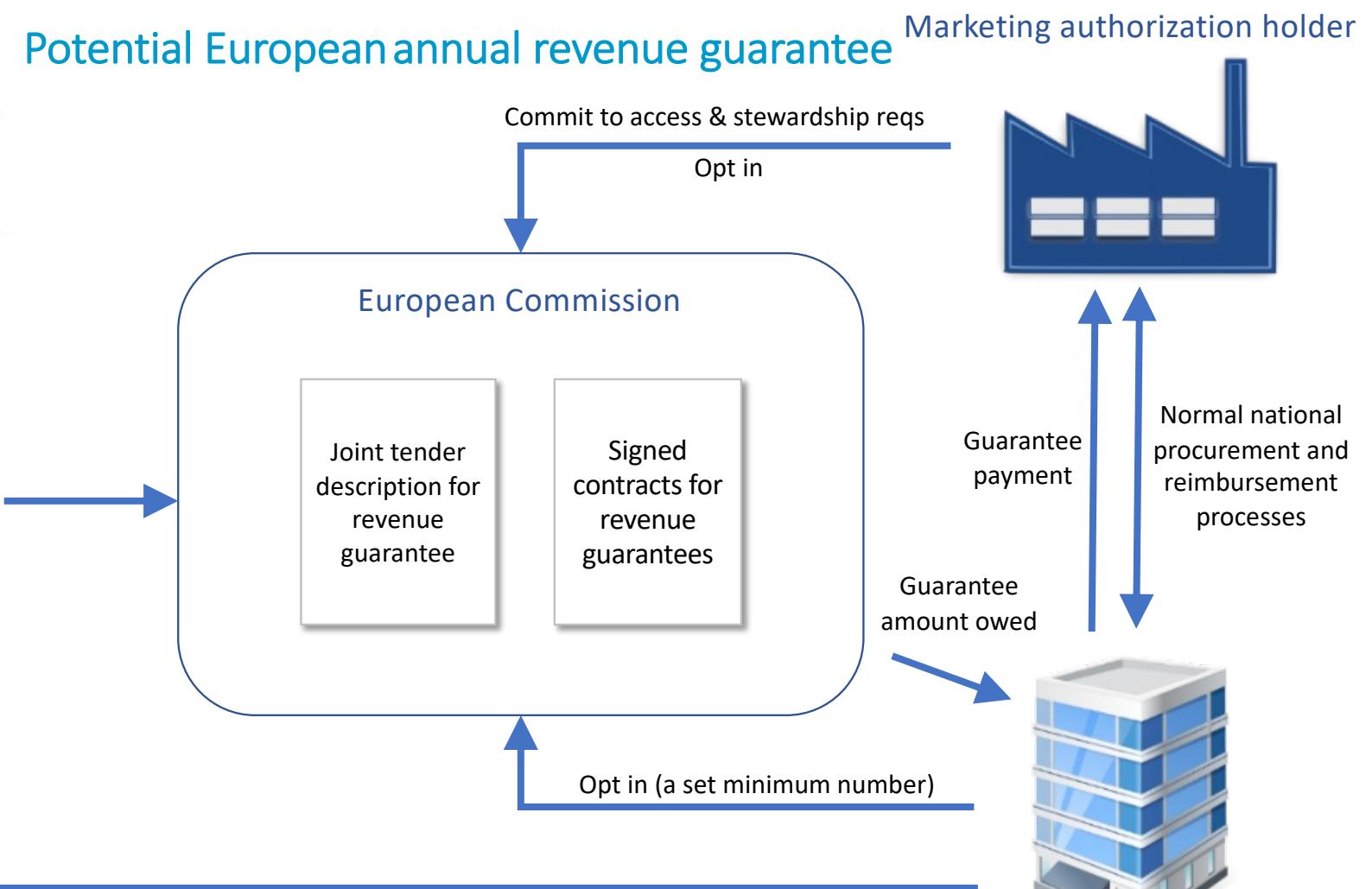
New antibiotics
matching public
health needs



List of
eligible
antibiotics

Important
antibiotics with
vulnerable supply

Potential European annual revenue guarantee



Sources: Årdal, Lacotte, Edwards, Ploy. 2021, <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060749>
Slovenian Presidency, <https://www.jazmp.si/en/slovenian-presidency-of-the-council-of-the-eu-2021/>

National governments

Hvorfor en inntektsgaranti?

1. Den sikrer **tilgang** til de utvalgte antibiotikaene, samtidig som nasjonale prosesser som HTA-, pris- og innkjøpsmodeller går som **vanlige**.
“11 of 13 countries would prefer a common, multinational incentive, so long as it is independent from national medicine pricing, procurement, and reimbursement processes.”
2. Det belønner **suksess**.
Fire nye antibiotika har fått markedsføringstillatelse og blitt lagt til WHOs «Essential Medicines List» i det siste tiår, samtidig har 10+ blitt stanset i klinisk utvikling. Utviklingen av innovative antibakterielle midler svikter mer ofte pga vitenskapelige årsaker.
3. Det kan sikre **lønnsomhet** for innovatører og leverandører av både **generiske** og **nye** antibiotika.

Inntektsgarantibeløpet er fleksibelt, skreddersydd til antibiotikumets egenskaper.



Sources: Årdal, Lacotte, Edwards, Ploy. 2021, <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060749>

Pew Trusts, 2019. <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/data-visualizations/2019/five-year-analysis-shows-continued-deficiencies-in-antibiotic-development>

Mulighetsstudie for antibiotikaproduksjon

- Påvist at **norsk produksjon av antibiotika ikke vil resultere** i bedre og sikrere tilgang til Norges viktigste og mest sårbare antibiotika
- Konkluderte med at **markedsstimulerende tiltak haster**, særlig for smalspektrede penicilliner og barneformuleringer (estimert kostnad NOK 35-40m)

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



Helsedirektoratet

Mulighetsstudie for
antibiotikaproduksjon

30. mars 2022

A close-up photograph of various medical supplies, including a clear plastic syringe with a red liquid, several white tablets, and some orange and yellow capsules, all resting on a reflective surface.

Industri vil ha «transferable exclusivity voucher»

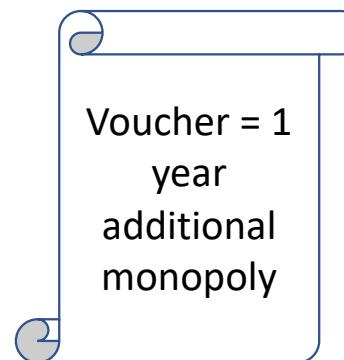


€ 2.5 b

Approved on small clinical trials;
turns out to not be so useful



Source: Årdal et al. Financing Pull Mechanisms for Antibiotic-Related Innovation: Opportunities for Europe (2020).



Offers up to € 2.5 b



Offers € 2.5 b + € 1

Medicine A
€ 3 billion per year



Medicine B
€ 5 billion per year

Probably an orphan drug

«Transferable exclusivity voucher»

- Uforutsigbart og dyrt (5-10 ganger dyrere enn andre incentiver)
- Med hensikt, betaler mer enn nødvendig
- Sikrer ikke tilgang til antibiotikumet
- Lovfestet, ikke fleksibelt
- ... (og flere andre betydelige ulemper)



Sources: Årdal, Lacotte, Ploy, 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa153>
IQVIA, 2021. <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/the-global-use-of-medicines-2022>

- Europa bør teste nye insentiver for å sikre tilgang til viktige antibiotika, både generiske og nye. Norge bør støtte dette.
- Med fleksibel design, vil insentivet også stimulere innovasjon.
- En inntektsgaranti virker mest lovende fordi det er i tråd med europeiske lands forventninger og man har muligheten til å justere over tid basert på erfaring.

