

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 tablett. 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.....	3
2	Vurdering av anbefalingen(e) beskrevet i rapporten.....	4
3	Beskrivelse av hva som skal oppnås (mål).....	5
4	Beskrive hvordan målet kan oppnås	6
4.1	Kartlegging av dagens produksjonskapasitet og kompetanse, og behov for økt kapasitet og nyinvesteringer.....	7
4.1.1	Kartlegging.....	7
4.1.2	Behov for økt kapasitet og nyinvesteringer	7
4.2	Nasjonal strategi for opprettholdelse av produksjonskompetanse.....	9
4.2.1	Lavhengende frukter – Beredskap av legemidler som allerede produseres i Norge... ..	11
4.2.2	Videreutvikling basert på eksisterende norsk legemiddelproduksjon.....	12
4.2.3	Norsk legemiddelproduksjon til neste nivå – Beredskap av smalspektret antibiotika og andre kritiske legemidler som per i dag ikke produseres i Norge.....	14
4.2.4	Forutsetninger	17
4.3	Involverte aktører.....	19
5	Milepælsplan frem til måloppnåelse.....	20
6	Referanser	22
	Vedlegg 1: Kartlegging av dagens produksjonskapasitet og kompetanse	23
1	<i>Kompetansegrunnlag for utvikling og produksjon av legemidler generelt, inkludert litt om utdanningstilbud</i>	23
1.1	Trinn 1, Forskning:.....	23
1.2	Trinn 2, Laboratoriebasert produktutvikling:.....	24
1.3	Trinn 3, Oppskalering, prosessutvikling, regulatorisk fokus:.....	24
1.4	Trinn 4, Produksjon av produkt for klinisk fase 1-2:.....	26
1.5	Trinn 5, Produksjon av produkt for klinisk fase 3, og Trinn 6, Kommersiell produksjon:	26
2	Kompetansegrunnlag for utvikling og produksjon av aktiv farmasøytisk ingrediens (API) av ulike typer	27
3	Utviklings- og produksjonskapasitet for ulike typer aktiv farmasøytisk ingrediens (API), inkludert behov for nyetableringer.....	28
4	Produksjonskompetanse og kapasitet for ulike typer ferdig legemiddel	32
5	Apotekproduksjon – Kompetanse og kapasitet	34
6	Behov for økt kapasitet, kompetanse og eventuell nyetablering/investering for å sikre god legemiddelberedskap	36
6.1	Industrirettet utdanning.....	36
6.2	Infrastruktur for utvikling og beredskapsproduksjon – offentlig-privat samarbeid	37

6.2.1	Produktutvikling	37
6.2.2	Opprensing av legemiddelingredienser.....	38
6.2.3	Antibiotikaproduksjon	38
Vedlegg 2: Konkrete forslag til prosjekter for å bedre beredskapen i Norge		39
1	Beredskapsavtaler på produkter som allerede produseres i Norge	39
1.1	Diabeteslegemidlet Metformin, produsert av Vistin Pharma AS	39
1.2	Smertestillende legemidler og lokale anestetika i flytende form, produsert av Curida AS ..	39
1.3	Smertestillende tabletter produsert av TPI Norway	40
2	Beredskap av flere produkter ved at produksjonsbedrifter i Norge utvider porteføljen	40
2.1	Ferdigvareproduksjon	40
2.2	Produksjon av kjemiske API – virkestoff.....	40
2.3	Produksjon av biologiske API - virkestoff	41
2.3.1	Cellebasert produksjon av inaktiverede virus antigen, ved Pharmaq Zoetis.....	41
2.3.2	Cellebasert produksjon av antistoffer, ved Diatec Monoclonals	41
2.3.3	Opprensing av API – virkestoff i hht GMP	42
3	Beredskap av antibiotika og andre kritiske legemidler	42
3.1	Nasjonalt senter for farmasøytisk produksjon med FoU-enhet og antibiotikafabrikk – mulig samarbeid med industrien	43

1 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 Lillokata på Storo. Dermed 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.

2 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/ legemiddeltyper det er gode argumenter for å produsere lokalt ut fra Norges særegne behov og kompetansebase. Vi vil også påpeke legemiddeltyper 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.

3 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.

4 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*.

	A	B	C
Tidsramme:	0-6 mnd	1-2 år	Ca 3 år
Kostnadsestimat:	10-30 MNOK per avtale	30-50 MNOK per avtale	Offentlig bidrag ca 600 MNOK



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.

4.1 Kartlegging av dagens produksjonskapasitet og kompetanse, og behov for økt kapasitet og nyinvesteringer

4.1.1 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.

4.1.2 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 produktutvikling	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.

4.2 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 smalspektrede 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. Sentret beskrives mer detaljert i 4.2.3 nedenfor.

4.2.1 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'. Produkteierskapet ligger enten hos Serviceproduksjon AS eller et sykehusapotek.
Kragerø tablettproduksjon	Tabletter, udraşjerte	
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.

4.2.2 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.

4.2.2.1 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.

4.2.2.2 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.

4.2.2.3 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.

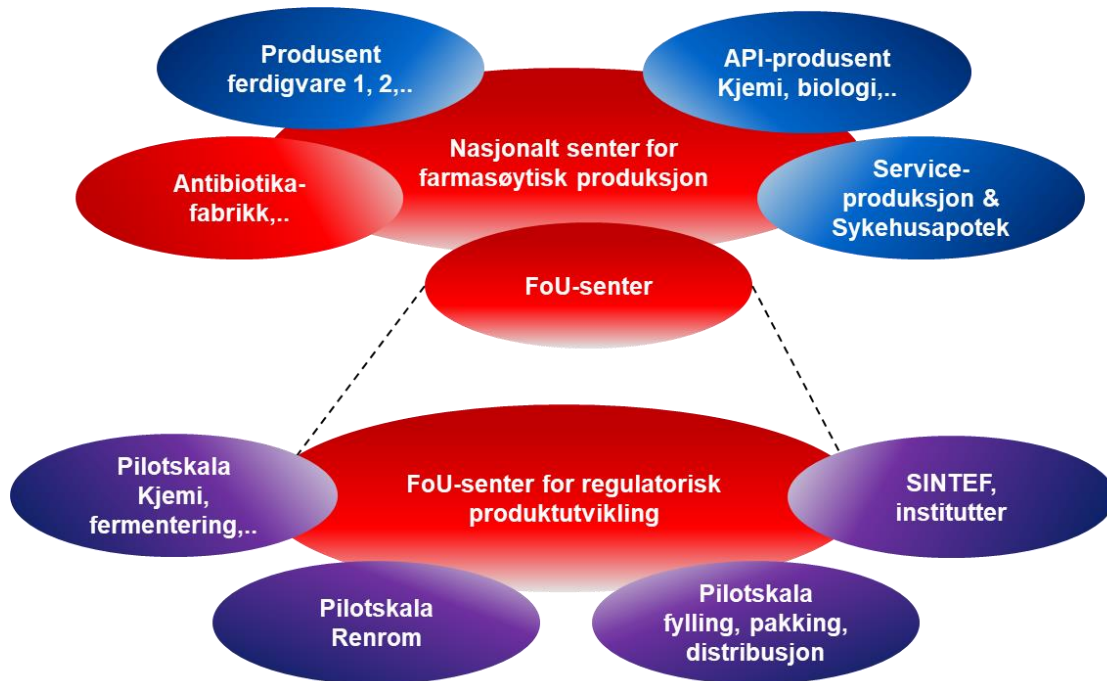
Produsent	Produkttype	Kategori
GE Healthcare	Råvare /aktiv ingrediens, og tilhørende ferdigvare	Kjemiske produkter
Vistin Pharma	Råvare /aktiv ingrediens	Kjemiske produkter
Kappa Bioscience Chemistry	Råvare /aktiv ingrediens	Kjemiske produkter
Pharmaq Zoetis	Råvare /aktiv ingrediens	Biologisk - Vaksine 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

4.2.3 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 produksjons-senteret. 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 molekylene 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 prosjekteringseksperise.

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 laboratoriebasert 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

4.2.4 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.

4.2.4.1 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.

4.2.4.2 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).

4.2.4.3 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.

4.3 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 Dyrлие 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 Skymoene, 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

5 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 fabrikk. På den måten kan selve produksjonen komme i gang mer effektivt etter at den fysiske fabrikk 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	Budsjettestimat (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

6 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**

1.1 **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.

1.2 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.

1.3 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 fasiliteter.

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.

1.4 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.

1.5 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 utdannelse. 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 produktutvikling	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

2 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 modifieres kjemisk til en endret molekylstruktur som blir den aktive ingrediensen.

Rgulatorisk skiller man så videre legemidlene i «biologiske» (biologics) eller «lavmolekylære» (small molecule) legemidler. Også biologiske legemidler kan imidlertid modifieres 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 modifieres 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 samarbeid 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.

3 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
	FoU	Prod.	FoU	Prod.	Fermentering i bakterier / sopp		Dyrking i mammalske celler			
					FoU	Prod.	FoU	Prod.		
GE Healthcare	x	x							Kjemiske produkter for billeddiagnose	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 billeddiagnostikk 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 tabletering. 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 gründersekskapet 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 gründersekskap 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 råekstrakt, 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 APIer, 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 utvinnet 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 SFIfet 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

4 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.

5 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 rådgivnings-senter 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

6 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.

6.1 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 medisinutvikling. 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 farmasøytter, bioteknologer og andre naturvitere.

6.2 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.

6.2.1 Produktutvikling

En utviklingsenhet med infrastruktur for bioteknologisk produksjon (dyrking i bakterier og mammalske celler) og kjemisk syntese hvor man kan modifisere molekylene er 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 katapultsenter 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.

6.2.2 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 renskapasitet for antistoffer i h.h.t. GMP i Norge, i samarbeid med Polypure.

6.2.3 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 tablett 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

1.1 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 pan nordisk nivå for å sikre tilstrekkelig volum til å være konkurransedyktige.

1.2 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.

1.3 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.

2 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.

2.1 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*.

2.2 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.

2.3 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:

2.3.1 Cellebasert produksjon av inaktiverede virus antigen, ved Pharmaq Zoetis

Pharmaq Zoetis er et selskap som produserer fiskevaksiner i Norge. Pharmaq har en fabrikk for produksjon av inaktiverede og levende bakterielle antigen i Overhalla i Trøndelag (ca 80 ansatte) og en topp moderne fabrikk fra 2016 for cellebasert produksjon av inaktiverede 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 ferdigvareprodukt.

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.

2.3.2 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.

2.3.3 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.

3 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 omklodning), 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.

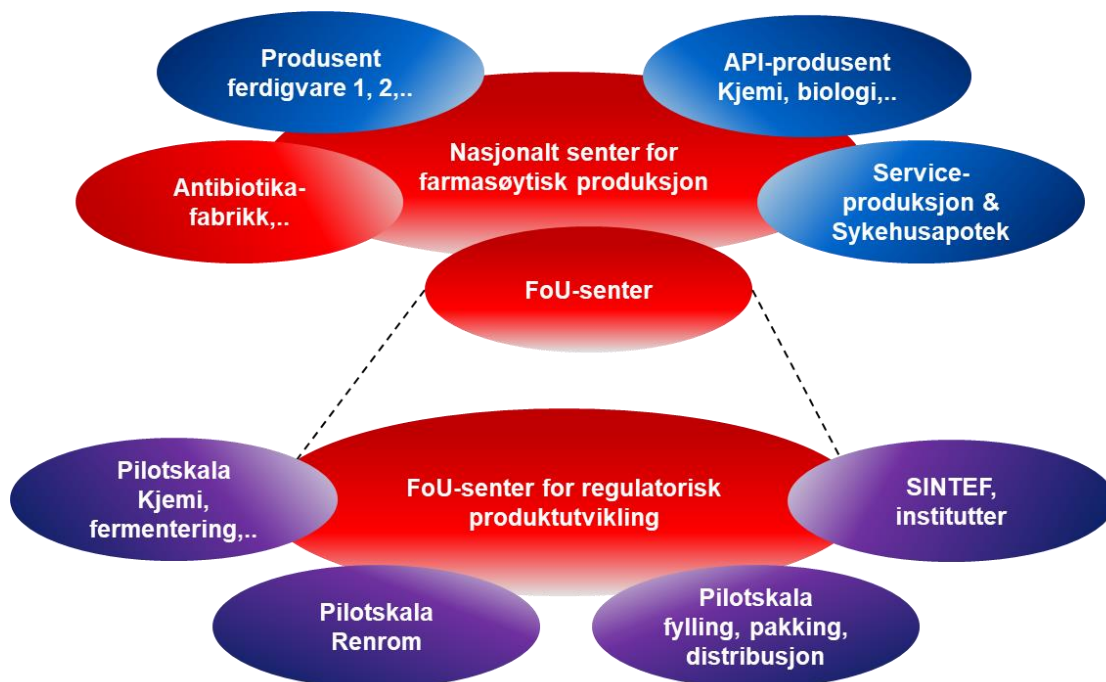
Som nevnt under kartleggingen (4.1. og Vedlegg 1) har vi imidlertid kompetanse til å utvikle nye produksjonsprosesser for antibiotika, og også ferdige antibiotikaprodukter både ved fermentering og i kombinasjon med kjemisk syntese. Sintef har i 30 år bistått ALPharma og senere Xellia i prosessutvikling, 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.

3.1 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 tablett

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.