

Sveriges innovations- och produktionskapacitet för vaccin och andra biologiska läkemedel

Redovisning av regeringsuppdrag
N2020/03157

Vinnova i
samarbete med

**RI.
SE**

VINNOVA
Sveriges innovationsmyndighet

Utgivare:

Vinnova – Sveriges innovationsmyndighet

Titel:

Sveriges innovations- och produktionskapacitet
för vaccin och andra biologiska läkemedel

Handläggare:

Mats Jarekrans

Serie och nummer:

VR 2021:03

ISBN-nummer:

978-91-985898-9-4

Utgiven:

April 2021

Produktion & layout:

Vinnova

Innehållsförteckning

Förord.....	5
1. Sammanfattning.....	6
2. Uppdraget.....	8
2.1 Bakgrund	8
2.2 Syfte och mål	9
2.3 Uppdragets avgränsningar	10
2.4 Metodbeskrivning	11
2.5 Projektorganisation	11
3. Vaccinproduktion.....	12
3.1 Introduktion	12
3.2 Olika typer av vaccin	14
3.2.1 Levande försvagade vaccin	14
3.2.2 Inaktiverade vaccin	15
3.2.3 Rekombinant protein-vaccin	15
3.2.4 mRNA-vaccin	15
3.2.5 DNA-vaccin	16
3.2.6 Virusvektorvaccin	17
3.2.7 Adjuvans	17
3.3 Processutveckling och GMP-produktion av vacciner	18
3.3.1 Kommentarer kring processutveckling och produktion av olika typer av vacciner	18
3.3.2 Utrustning, kemikalier och förbrukningsvaror	24
3.3.3 Sammanfattande budskap kring processutveckling och produktion av vacciner	26
4. Anläggningstillgångar och kompetens samt analys kring uppbyggnad och omställning av verksamhet.....	27
4.1 Bolag i Sverige med verksamhet kopplat till vaccinproduktion	27
4.2 Kapabilitet och kompetens kring produktion av vaccin och biologiska läkemedel i Sverige	30
4.3 Kompetensförsörjning	31
4.3.1 Kunskapskrav för arbete inom produktion av biologiska läkemedel	31
4.3.2 Utbildning och kompetensutveckling	32
4.3.3 Analys kring kompetensförsörjning	32
4.4 Uppbyggnad av kapacitet och kapabilitet	33
5. Biologiska läkemedel.....	35
5.1 Typer av biologiska läkemedel	35
5.2 Satsningar på forskning och innovation (Fol) av biologiska läkemedel i Sverige	36
5.3 Möjliga synergier mellan tillverkning av vaccin och biologiska läkemedel	39

6. Internationella satsningar inom vaccinproduktion	41
6.1 Inledning	41
6.2 Amerikanska myndigheten för avancerad forskning och utveckling (BARDA)	41
6.3 EU:s nya myndighet för beredskap och insatser vid hälsokriser (HERA)	42
6.4 Offentligt finansierade satsningar kring vaccinproduktion för ett urval av länder	43
6.4.1 Metod för val av länder och satsningar samt sammanfattande resultat	43
6.4.2 Storbritannien	51
6.4.3 Frankrike	57
6.4.4 Tyskland	61
6.4.5 Schweiz	64
6.4.6 Danmark	65
6.4.7 Nederländerna	66
6.5 Sammanfattning och slutsats – internationella satsningar	69
6.5.1 Förlitan till privata marknadskrafter, utan statlig insats	69
6.5.2 Främst förlitan till privata marknadskrafter, med viss statlig insats	70
6.5.3 Aktiv statlig insats	71
6.6 Offentlig finansiering och statsstöd	72
6.6.1 Statsstöd efter notifiering och godkännande från EU-kommissionen	73
6.6.2 Gruppundantagsförordningen (GBER)	75
6.6.3 Rambestämmelser för statligt stöd till forskning, utveckling och innovation (FoUI)	75
6.6.4 Undantag för ersättning av tjänster av allmänt ekonomiskt intresse	77
6.6.5 Den marknadsekonomiska investerarprincipen och offentlig upphandling	77
7. Analyser	78
7.1 Analys kring produktionsomställning	78
7.1.1 Omställning mellan produktion av olika vaccintyper	79
7.1.2 Omställning mellan produktion av kliniskt prövningsmaterial och godkänt läkemedel	80
7.1.3 Omställning mellan GMP-produktion och forskning och innovation (FoI)	80
7.1.4 Samordning mellan GMP-produktion av drug substance och drug product	81
7.2 Kommentar kring omställningsförmåga	82
7.3 Behov av forskning och innovation (FoI) inom vaccin och biologiska läkemedel	83
7.3.1 Behov av forskning och utveckling (FoU) kring mRNA-vacciner	83
7.3.2 Formulering och adjuvans	84
7.3.3 Genterapier och terapeutiska oligonukleotider	85
7.3.4 Processutveckling och storskalig produktion för vaccin, monoklonala antikroppar och ATMP	86
8. Konklusion	89
9. Förkortningar	93
Bilaga 1 – Remissinstanser	96
Bilaga 2 – Sjukdomsframkallande mikroorganismer och vårt immunförsvar....	97
Sjukdomsframkallande mikroorganismer	97
Kroppens immunförsvar	98
Bilaga 3 – Statsstödsregelverket	100
Grunden i fördraget om Europeiska Unionens funktionssätt (EUF)	100
Statsstödsreglerna avseende forskningsorganisationer	101
Vad händer om statsstödsreglerna inte följs?	102

Förord

Vinnova är mycket tacksam till alla som med stort engagemang bidragit till att ta fram denna rapport. I synnerhet till projektteamet på RISE som koordinerade och genomförde huvuddelen av det operativa arbetet och Business Sweden som genomförde den internationella kartläggningen.

Regeringsuppdraget genomfördes i dialog med en lång rad organisationer och experter från life science industri, akademi och offentlig sektor som deltagit med stort engagemang i arbetet och bidragit generöst till rapportens underliggande data. Ett särskilt tack till Läke­medels­indus­tri­föreningen (LIF), Utredningen för hälso- och sjukvårdens beredskap (S2018:09), Utredningen om tillgång till vaccin mot covid-19 (S2020:07) och arbetsgruppen för krisberedskap och resiliens inom regeringens samverkansprogram för Hälsa och Life Science, för deras ovärderliga bidrag och värdefulla insikter.

Projektledare för uppdraget var Anna Ridderstad Wollberg (RISE) och Mats Jarekrans (Vinnova) var ansvarig handläggare. Lars Hammarström (Vinnova) var huvudansvarig för uppdraget.

Vinnova i april 2021

Lars Hammarström

Avdelningschef Hälsa

1. Sammanfattning

Vinnova har fått i uppdrag att, i samverkan med Utredningen om tillgång till vaccin mot covid-19 (S 2020:07), utredningen om hälso- och sjukvårdens beredskap (S 2018:09) och RISE Research Institutes of Sweden AB (RISE), göra en analys av Sveriges innovations- och produktionskapacitet för vacciner och andra biologiska läkemedel. Analysen ska redogöra för hur Sveriges kapacitet står sig i förhållande till andra jämförbara länder och presentera de synergier som existerar i produktionen mellan vacciner och biologiska läkemedel.

Vacciner utgör en av världens viktigaste medicinska produkter och beroendet av hållbar tillgång till vacciner i kristid har betonats under covid-19-pandemin. En sammanställd översyn av Sveriges kapacitet inom vaccintillverkning utgör därför ett viktigt kunskapsunderlag med vilket att bedöma Sveriges beredskap inför eventuella framtida krissituationer. Analyserna i rapporten utgår från ett primärt fokus på vaccinproduktion, för att i ett andra steg belysa produktionssynergierna med andra biologiska läkemedel.

Anläggningar som producerar vaccin är komplexa och strikt reglerade. Det är därmed kostsamt och tidskrävande att etablera ny verksamhet eller ställa om befintlig verksamhet till annat syfte. I Sverige finns idag flera företag som är aktiva inom vaccintillverkning med varierande kapacitet att producera, baserat på olika teknologier. Företagen är ofta multinationella och besitter stor kunskap inom produktionsprocesser som utgör en viktig resurs för svensk life science. Vaccinproduktion är även beroende av en komplex kedja av internationella leverantörer av råvaror, utrustning och material. Därmed bedöms Sveriges kapacitet att vara helt självförsörjande inom vaccinproduktion som låg. Analysen belyser dock möjligheten att i partnerskap med industrin utveckla affärsmodeller och avtalsöverenskommelser som kan tillgängliggöra resurser och kapacitet för statens räkning i en krissituation men även utgöra en resurs för näringsverksamhet eller forskning och innovation (Fol) under normala förhållanden. Hypotetiska exempel på möjliga avtalsbaserade samverkansformer presenteras.

Vacciner är en form av biologiska läkemedel, ett område på stark frammarsch som består av bland annat cellterapi, genterapi och proteinbaserade terapier. Dessa präglas av komplexa tillverkningsprocesser och utmaningar inom formulering och administrationsmetoder. Det finns därmed identifierade synergier mellan vacciner och biologiska läkemedel avseende möjligheten till forskning och innovation inom framför allt processutveckling, uppskalning, tillverkning och formulering. Analysen belyser vikten för Sverige att investera i Fol-miljöer och produktionsfaciliteter som gynnar en positiv utveckling för Sverige avseende kapacitet och förmågor i dessa områden.

En omvärldsanalys av offentliga investeringar som gjorts i vaccinproduktionskapacitet under perioden 2018–2021 i sex europeiska länder (Storbritannien, Frankrike, Tyskland, Schweiz, Danmark och Nederländerna) visar att nivån av offentlig finansiering varierat kraftigt mellan länderna. Till vilken nivå dessa investeringar utgör statsstöd har varit svårt att bedöma. Den skilda investeringsstrategin har dock speglat sig i hur väl länderna har haft förmåga att utveckla och ställa om sin inhemska kapacitet under covid-19-pandemin. Storbritannien utmärker sig med särskilt stora offentliga investeringar i FoU-miljöer redan innan pandemin, som nu utgör ryggraden i landets vaccinproduktionskapacitet.

Rollen för den föreslagna europeiska myndigheten för beredskap och insatser vid hälsokriser, HERA (eng. European Health Emergency Preparedness and Response Authority) väntas öka i frågan om vaccinberedskap för Europa i framtiden. Analysen betonar vikten av Sveriges engagemang i utvecklingen av HERA och även möjligheten för ökat samarbete på nordisk nivå, framför allt inom vaccinproduktion.

Den korta tidsramen för regeringsuppdraget har inte möjliggjort en ingående utredning av de presenterade möjligheternas genomförbarhet. En fortsatt dialog med berörda offentliga och privata aktörer rekommenderas för att utveckla nästa steg i arbetet.

2. Uppdraget

2.1 Bakgrund

Vinnova har fått i uppdrag att, i samverkan med Utredningen om tillgång till vaccin mot covid-19 (S 2020:07), utredningen om hälso- och sjukvårdens beredskap (S 2018:09) och RISE, "analysera och beskriva förutsättningarna för hur Sveriges innovations- och produktionskapacitet för vaccin och andra biologiska läkemedel står sig i jämförelse med andra länder"¹.

Covid-19-pandemin har åskådliggjort ett globalt behov av ökad utvecklings- och produktionskapacitet för vacciner, ett behov som väntas öka i framtiden då riskerna för utbrott och globala pandemier tilltar samtidigt som allmänna vaccinationsprogram världen över ökar i omfattning². Det internationella samarbete som pågått under 2020–2021 kring FoU, produktion, klinisk prövning, regulatoriskt godkännande, distribution och administration av vaccin mot SARS-CoV-2 till världens befolkning, på historiskt kort tid, är ett imponerande exempel på effektiv privat-offentlig samverkan. Det belyser även vikten av europeiskt och internationellt samarbete inom den globala vaccinstrategin.

Samtidigt som framtagningen av de nu godkända covid-19-vaccinerna har skett med en aldrig tidigare skådad framdrift så har processen att säkerställa tillgång till dessa för världens befolkning påvisat brister i global logistik och försörjning, brist på kvalificerade vaccinproduktionsanläggningar och brister i internationell solidaritet. Försörjningskedjor för läkemedelsproduktion är globala, omfattar många enskilda leverantörer och källor samt är sårbara för begränsningar i den fria marknaden. Globala nödlägen kan därför snabbt begränsa tillgång till råvaror, förbrukningsmaterial, dedikerade anläggningar, expertis och logistik.

Inom Europa har under 2020–2021 omfattande investeringar gjorts, delvis i partnerskap mellan EU, stater och företag, för att utöka FoU, möjliggöra kliniska studier och förstärka den totala produktionskapaciteten för vaccin. Allt eftersom nya mutationer av SARS-CoV-2 identifieras världen över och vacciner anpassas till dessa, så förväntas den globala vaccinstrategin övergå till en löpande monitorering och anpassning av vacciner och andra terapier

¹ <https://www.regeringen.se/regeringsuppdrag/2021/01/uppdrag-att-analysera-sveriges-innovations-och-produktionskapacitet-for-vaccin-och-andra-biologiska-lakemedel/>,

² https://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/mi4a/platform/module2/2019_Global_Vaccine_Market_Report.pdf?ua=1

till nya virusvarianter. Därav väntas den ökade globala efterfrågan på produktionsanläggningar att bestå under lång tid framöver.

Metoderna för produktion av dessa vacciner har potentiellt flera synergier med processer för att framställa andra typer av avancerad terapi, t.ex. cell- och genterapier (Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP) och andra biologiska läkemedel. Vissa av de nya vaccinerna som tagits fram mot covid-19 bygger även på helt nya teknologiska plattformar (t.ex. mRNA) där det finns stor potential för vidareutveckling i framtiden. Då den globala utvecklingen av både vacciner, ATMP och andra biologiska läkemedel väntas öka i framtiden så står det i Sveriges intresse att skapa en förbättrad översikt av landets kapacitet och utvecklingsförmåga inom området.

Regeringens samverkansprogram för Hälsa och Life Science³ samlade under hösten 2020 representanter från läkemedelsindustrin i Sverige, i arbetsgruppen Krisberedskap och resiliens, för att påbörja en utredning av Sveriges kapacitet och kompetenstillgång för vaccinproduktion. Samtidigt utförde branschorganisationen SwedenBIO en initial inventering av svenska anläggningar för produktion av biologiska läkemedel.

Regeringsuppdraget till Vinnova tar vid med avsikt att expandera och komplettera dessa tidigare aktiviteter och ge regeringen ett sammanfattat kunskapsunderlag som kan användas för att vidareutveckla Sveriges position inom området. Kunskapsunderlaget ska slutrapporteras senast 26 april, 2021. Kompletterande uppgifter lämnas till Näringsdepartementet i särskild ordning under projektperioden.

2.2 Syfte och mål

Syftet för regeringsuppdraget var i korthet att ta fram ett kunskapsunderlag som omfattar en inventering av befintlig verksamhet och kompetens kring vaccintillverkning i Sverige. Uppdraget innefattade också att kartlägga särskilda privata och offentliga satsningar inom vaccinproduktion i andra jämförbara länder samt, om möjligt, att undersöka rättslig grund för statligt stöd för de olika satsningarna. Vidare skulle kunskapsunderlaget beskriva möjliga synergier mellan vaccinproduktion med tillverkning av biologiska läkemedel. Uppdraget genomfördes i dialog med Läkemedelsverket, Folkhälsomyndigheten, Socialstyrelsen och andra relevanta myndigheter och aktörer, inklusive life science-branschen, i enlighet med uppdragsbeskrivningen.

³ <https://www.regeringen.se/regeringens-politik/regeringens-strategiska-samverkansprogram/samverkansprogrammet-halsa-och-life-science/>

Under covid-19-pandemin har behovet av utökad kapacitet kring vaccinproduktion i Sverige lyfts, varför detta kunskapsunderlag ligger väl i tiden. En utvecklad målbild för Sveriges framtida vaccinproduktionskapacitet var inte formulerad i uppdraget, men stöd togs i regeringens life science-strategi⁴ som bland annat tar sikte på att utveckla Sveriges internationella attraktivitet och konkurrenskraft, ökad främjande av export och investeringar, möjliggöra ökad kompetensförsörjning och internationell rekrytering, stärkt forskningsinfrastruktur, implementering av nya terapier och fler kliniska studier. Från detta underlag utformades följande riktgivande målbilder som ledning i uppdragets genomförande:

- Sverige är ett attraktivt land för företag att etablera hela eller delar av sin vaccinproduktion i.
- Sverige är ett attraktivt land för internationella/EU satsningar inom vaccinproduktion.
- I Sverige finns spetskompetens och kapacitet inom strategiska områden inom vaccinproduktion, avancerad processutveckling och biologiska läkemedel, som bygger både på en stark industrisektor och strategiska satsningar på grundforskning och innovation.

Målet med utformningen av kunskapsunderlaget som presenteras var att det skulle kunna stå för sig själv, skapa en förståelse för områdets komplexitet, utmaningar och möjligheter samt innehålla en inventering och tolkning av infrastruktur, kapacitet, kompetens, försörjningskedjan och omställningsförmågan i Sverige i ett internationellt perspektiv.

2.3 Uppdragets avgränsningar

Det är viktigt att betona att målet för regeringsuppdraget var att sammanställa ett kunskapsunderlag som ger regeringen en helhetsbild av Sveriges styrkor och utmaningar avseende vaccintillverkning i relation till den mycket snabba utvecklingen som sker inom Europa och internationellt. Då de geopolitiska och praktiska omständigheterna kring tillverkning och distribution av vacciner mot SARS-CoV-2 utvecklats i mycket rask takt under uppdragets genomförande, har det varit det utmanande att anpassa slutrapportens innehåll för att spegla en uppdaterad omvärldsbild.

⁴ <https://www.regeringen.se/informationsmaterial/2019/12/en-nationell-strategi-for-life-science/>

Det var inte uppdragets mål eller avsikt att generera färdiga analyser eller förslag till beslut. Den korta uppdragsperioden möjliggjorde heller inte för en djupare och mer detaljerad analys eller en systematisk kontroll och kvalitetssäkring av informationen, varför det finns osäkerhet i data som presenteras och behov av fördjupning och verifiering.

Fokus för kunskapsunderlaget är vaccinproduktion. En fullständig kartläggning av anläggningstillgångar, kompetens och nationella satsningar med avseende på hela området biologiska läkemedel ingick inte i uppdraget.

2.4 Metodbeskrivning

Uppdragets genomförande organiserades i arbetspaket kopplade till huvudfrågeställningarna och utgick ifrån underlag från arbetsgrupperna Krisberedskap och resiliens inom samverkansprogrammet Hälsa och Life science, SwedenBIOs arbetsgrupp för processutveckling och produktion⁵ samt i dialog med näringslivsaktörer på den svenska marknaden. Kartläggningen av specifika satsningar för vaccinproduktion i utvalda länder i Europa utfördes av Business Sweden.

Ett tidigt utkast av rapporten sammanställdes för remiss till för uppdraget relevanta intressenter (se Bilaga 1) under perioden 8–15 mars 2021 för att samla in kompletterande synpunkter och inspel.

2.5 Projektorganisation

Vinnova hade övergripande ansvar för regeringsuppdraget. RISE ansvarade för projektledning och utförande av majoriteten av arbetet. Business Sweden genomförde den internationella kartläggningen. Anna Ridderstad Wollberg (RISE) var projektledare. Styrgruppen bestod av representanter för de i regeringsuppdraget omnämnda organisationer och angränsande utredningar: Utredningen för hälso- och sjukvårdens beredskap (S2018:09), Utredningen om tillgång till vaccin mot covid-19 (S2020:07) och arbetsgruppen för krisberedskap och resiliens inom regeringens samverkansprogram för Hälsa och Life Science, samt RISE och Vinnova.

Genomförandet av uppdraget skedde dels i en intern arbetsgrupp på RISE och dels i ett operativt team där projektdeltagare från RISE, Business Sweden, LIF, de forskande läkemedelsbolagens branschorganisation och Vinnova ingick. Wesslau Söderqvist advokatbyrå samt jurister från Vinnova och RISE bistod med juridisk expertis till uppdraget.

⁵ <https://swedenbio.se/om-swedenbio/swedenbios-arbetsgrupper-fran-ord-till-handling/>

3. Vaccinproduktion

3.1 Introduktion

Gemensamt för alla vacciner är att de klassas som läkemedel vilket innebär att det krävs ett godkännande från EMA (European medicines agency), genom ett centralt förfarande, eller Läkemedelverket genom ett nationellt/decentraliserat förfarande för att få släppas ut på marknaden. För ett godkännande krävs det underlag som visar vaccinets effektivitet och säkerhet och att tillverkningsprocessen säkerställer vaccinets kvalitet.

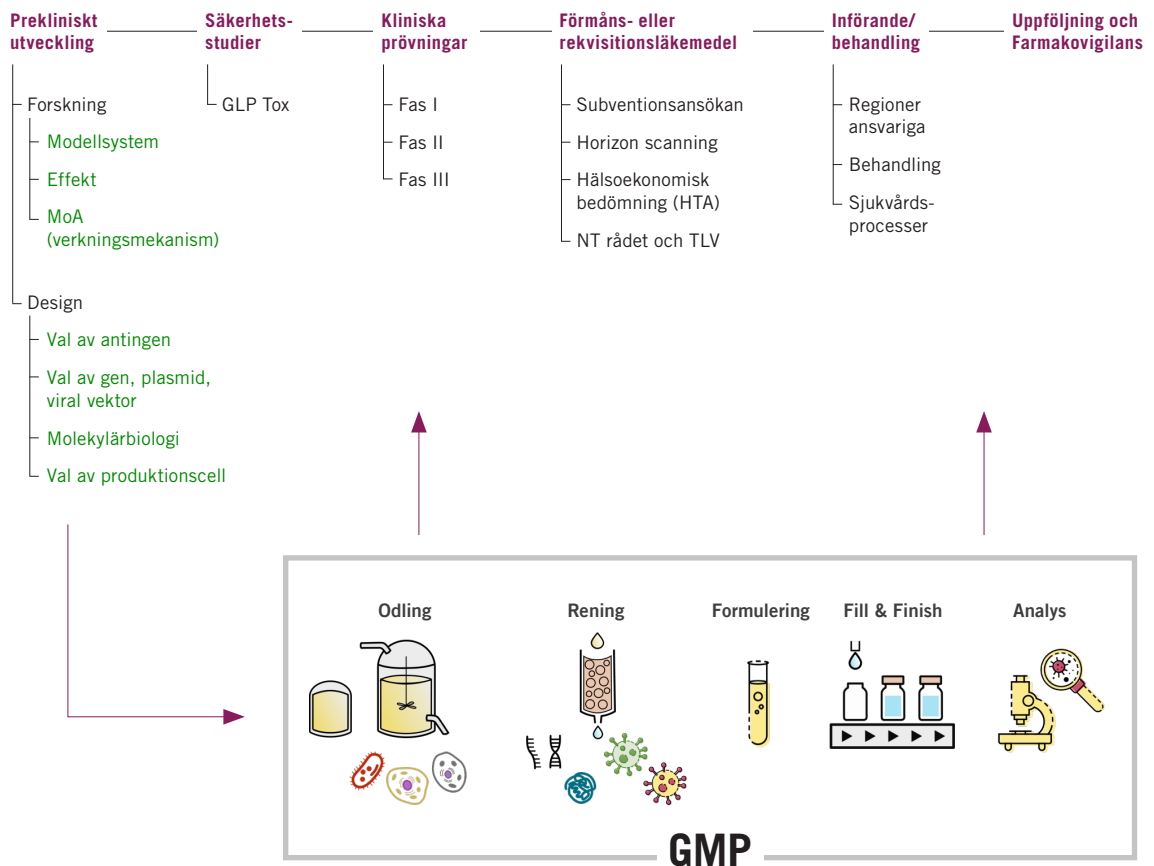
Efter godkännande måste uppföljning och biverkningsrapportering (farmakovigilans) ske. Varje ny variant av ett vaccin är ett nytt läkemedel som måste godkännas och som i de flesta fall därmed måste gå igenom nya säkerhetsstudier, kliniska prövningar, processutveckling och produktion. Det finns särskilda riktgivande dokument som reglerar kraven som ställs på anpassade covid-19-vacciner mot de muterade varianter av SARS-CoV-2 som uppstått under 2021^{6,7}.

Produktionen av vaccin ska ske enligt god tillverkningssed (good manufacturing practice, GMP) både för prövningsläkemedlet och det godkända läkemedlet, vilket ställer omfattande kvalitetskrav på tillverkningsprocess, analytisk kontroll, dokumentation, anläggning och personal i flera sammanlänkade steg (Figur 1). GMP som koncept berörs i mer detalj i stycke 3.3.

⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/pandemic-influenza/vaccines-pandemic-influenza#modification-of-seasonal-flu-vaccines-section>

⁷ <https://www.ema.europa.eu/en/news/adapting-covid-19-vaccines-sars-cov-2-variants-guidance-vaccine-manufacturers>

Utvecklingskedjan vaccin



Figur 1. Vaccinutveckling innehåller många generiska steg, vilket här illustreras på övergripande nivå. Processutveckling och produktion behöver integreras redan tidigt i utvecklingskedjan. Under preklinisk utvecklingsfas designas vaccinkandidaten och de produktionsplattformar (t.ex. expressionssystem och cellinjer) som utgör grunden till produktionsprocessen under GMP (pil åt höger). Alla läkemedel behöver produceras enligt GMP, både för kliniska prövningar och för godkänd produkt (pilar uppåt).

GLP; good laboratory practice; EMA, european medicines agency; FDA, US food and drug administration; NT rådet, nya terapier-rådet; TLV, tandvårds och läkemedelsförmånsverket.

3.2 Olika typer av vaccin

Vaccin utvecklas med syfte att aktivera immunsvaret och därmed skapa immunitet, d.v.s. ett framtida skydd, mot olika typer av sjukdomsframkallande mikroorganismer (läs mer om sjukdomsframkallande mikroorganismer och vårt immunförsvar i Bilaga 2). Kunskapen om vacciner har funnits länge; vissa typer av vacciner finns det lång erfarenhet av (t.ex. levande försvagade vaccin) samtidigt som nya typer av vacciner (t.ex. mRNA-vaccin) skapar nya möjligheter, men ännu inte är beprövade under en längre period för humant bruk.

Varje vaccin innehåller ett eller flera antigen, d.v.s. det ämne som ger upphov till ett immunsvär. Därtill innehåller vaccinet vanligen flera olika typer av hjälpämnen, t.ex. konserveringsmedel, stabilisatorer och ämnen som förstärker kroppens immunsvär mot antigenet, s.k. adjuvans.

Olika typer av vacciner har olika styrkor och begränsningar. Majoriteten av de över 260 covid-19-vaccin som för närvarande är godkända eller i klinisk eller preklinisk utvecklingsfas bygger på en av de sex nedan beskrivna teknologiplattformarna⁸.

3.2.1 Levande försvagade vaccin

Principen bakom levande försvagade (s.k. attenuerade) vaccin är användandet av stammar av virus eller bakterier som försvagats med hjälp av mutationer, så att de inte längre kan orsaka sjukdom. Dessa mutationer kan bland annat åstadkommas med riktad genetisk modifiering, eller för virus genom passage i celler. Mikroorganismerna som ska utgöra vaccinet odlas sedan upp i bioreaktorer och när det gäller virus behöver de odlas intracellulärt i en produktionscell.

Levande försvagade vaccin ger ofta ett starkt immunsvär och inget extra adjuvans behöver tillsättas produkten. De ger vanligen även immunitet mot flera antigen hos målorganismen. En risk med denna typ av vaccin är att mutationer, eller rekombination, kan leda till återgång till en sjukdomsframkallande mikroorganism. Därtill kan dessa vacciner utgöra en risk för personer med nedsatt immunförsvar, eftersom den försvagade mikroorganismen efter vaccination riskerar att orsaka sjukdom hos dessa personer. Några exempel på levande försvagade vaccin är MPR-vaccinet (mot mässing, påssjuka och röda hund) och BCG-vaccinet (mot tuberkulos). MPR-vaccinet är ett av de vacciner som ingår i det allmänna vaccinationsprogrammet i Sverige och har därmed en mycket bred användning.

⁸ <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

3.2.2 Inaktiverade vaccin

Principen bakom inaktiverade vaccin är användandet av hela virus eller bakterier, eller delar av dessa (subenheter), vilka har inaktiverats med värme eller på kemisk väg. Flera helcellsvaccin och subenhetsvaccin som bygger på denna princip finns tillgängliga på marknaden idag. Några exempel på inaktiverade vaccin är poliovaccin och koleravaccin. Användandet av inaktiverade bakterietoxiner, så kallade toxoider, är också utbrett och typiska exempel är vaccin mot stelkramp och difteri. Dessa kan klassas som subenhetsvaccin. I likhet med levande försvagade vaccin så genererar vaccin bestående av inaktiverade virus eller bakterier vanligen immunitet mot flera antigen hos målorganismen, vilket medför att god skyddseffekt från dessa vacciner kan bibehållas även då genetiska förändringar hos den mikroorganism de ska skydda mot uppkommer. Användning av inaktiverade vaccin innebär lägre risker för biverkningar för personer med försämrat immunförsvar jämfört med levande försvagade vaccin. En nackdel är att inaktiverade vaccin i sig själva vanligen resulterar i sämre immunitet jämfört med levande försvagade vaccin, vilket medför att adjuvans kan behöva användas för att uppnå hög och långvarig skyddseffekt.

3.2.3 Rekombinant protein-vaccin

Vaccin baserat på rekombinant DNA-teknik ("rekombinanta proteiner"), bygger på att DNA som kodar för ett specifikt protein (antigenet) introduceras molekylärbiologiskt i en produktionscell (t.ex. mammalieceller), som i sin tur producerar proteinet. Protein (antigenet) renas därefter fram med hjälp av olika separationstekniker och används som vaccin. Fördelarna med denna teknik är att det går lättare att förutsäga vilken immunitet som erhålls jämfört med försvagade och inaktiverade vaccin eftersom det är ett enskilt protein immuniteten riktas mot. Därtill ställs inte samma skyddsnivåkrav på produktionen som vid odling av sjukdomsframkallande mikroorganismer. Några exempel på vacciner baserade på rekombinanta proteiner är hepatit B-vaccin och vaccin mot humant papillomvirus (HPV) som båda används i det allmänna vaccinationsprogrammet.

3.2.4 mRNA-vaccin

mRNA-vaccin är en av de nyare vaccinteknikerna. Ett mRNA-vaccin består av mRNA som kodar för ett protein som fungerar som ett antigen. Tekniken innebär att kroppens celler vid vaccinationen tar upp mRNA:t och därefter producerar antigenen (genom translation till proteiner), vilket leder till aktivering av ett immunsvår. mRNA-molekylerna är verksamma direkt i cytoplasman och behöver inte tas upp av cellkärnan (jämför DNA-vaccin nedan) för att translation till proteiner ska ske.

Vid produktion av mRNA-vaccin är utgångsmaterialet DNA som produceras på liknande sätt som för DNA-vaccin nedan. DNA:t omvandlas i ett efterföljande steg till mRNA med hjälp av enzymet RNA-polymeras.

En nackdel med mRNA-vaccin är att mRNA lättare bryts ner jämfört med DNA och därför behöver skyddas genom exempelvis inkapsling i lipidpartiklar och/eller förvaring vid mycket låg temperatur. De två vacciner mot covid-19 som först godkändes inom EU, Comirnaty (Pfizer/BioNTech) och covid-19 Vaccine Moderna, är av typen mRNA-vaccin och är också de första mRNA-vaccinerna som kommit ut på marknaden. Dock bör betonas att utvecklingen av mRNA-vacciner bygger på grundforskning och tillämpad forskning som pågått under ett 20-tal år, vilket ligger till grund för den snabba utveckling som skett med mRNA-vacciner under covid-19-pandemin. Kunskapen kring långtidseffekter och eventuella biverkningar av mRNA-vacciner är än så länge begränsad.

3.2.5 DNA-vaccin

Ett DNA-vaccin består av en DNA-plasmid med en eller flera gener som kodar för ett protein som fungerar som antigen och som finns hos den mikroorganism som vaccinet ska vara verksamt mot. Tanken är att kroppens celler vid vaccinationen tar upp DNA plasmiden och därefter producerar antigenen (först genom transkription till mRNA i cellkärnan och sedan genom translation till proteiner), vilket ska leda till aktivering av ett immunsvär. Utmaningen med DNA-vaccin är att DNA:t både måste tas upp av kroppens celler och nå ända in till cellkärnan för att sätta igång produktionsmaskineriet. För att DNA-vaccin lättare ska tas upp och åstadkomma immunitet pågår forskning och utveckling (FoU) av särskilda tekniska lösningar, både vad gäller design av vaccinet och för själva administrationsförfarandet av vaccinet.

För att producera DNA-vaccin används likt rekombinanta protein-vacciner produktionsceller där plasmiden introduceras i cellerna och därefter odlas och renas upp. Denna billiga och snabba teknik upptäcktes på 1990-talet, men för närvarande är inget DNA-vaccin godkänt för humant bruk. Dock pågår kliniska studier med DNA-vaccin, t.ex. INO-4800 (Inovio) mot covid-19. Stora fördelar med DNA är dess stabilitet vilket gör att det kan långtidsförvaras i relativt höga temperaturer, t.ex. 4–8°C, och att det snabbt går att anpassa till mutationer hos en sjukdomsframkallande mikroorganism.

3.2.6 Virusvektorvaccin

Vaccin baserade på virala vektorer bygger på samma principer som DNA- och mRNA-vaccin. Skillnaden är att det DNA som kodar för ett protein (antigenet) finns inbyggt i ett försvagat icke-sjukdomsframkallande virus (virusvektor). Efter vaccination infekterar virusvektorn kroppens celler. Vårdcellen producerar sedan det önskade antigenet som ska aktivera immunförsvaret. Fördelar med denna teknik är, i likhet med DNA- och mRNA-vaccin, att den är relativt enkel och billig samt att vaccinet går snabbt att modifiera i händelse av att målorganismen muterar. Utöver detta blir immunsvaret i regel väldigt starkt när kroppen själv syntetiserar antigenet, vilket också stämmer för mRNA- och DNA-vaccin.

Den främsta nackdelen med virusvektorvaccin är förekomsten av immunitet mot själva vektorn, som kan ha uppkommit till följd av tidigare infektion med det virus som används som vektor och/eller tidigare immunisering med vaccin innehållande samma virusvektor. Preexisterande immunitet mot vektorn förhindrar att den tas upp av kroppens celler och därmed förhindras också produktion av antigenet i kroppen. För det ryska vaccinet mot covid-19, Sputnik V (Gam-COVID-Vac), har detta hanterats genom att använda olika vektorer (rAd typ 26 och rAd type5) vid de två vaccinationstillfällena. Andra exempel på virusvektorvaccin är covid-19 Vaccine AstraZeneca (Vaxzevria/AZD1222) och vaccin mot Ebola.

3.2.7 Adjuvans

Flera vacciner, särskilt rekombinanta proteinvacciner, behöver kombineras med adjuvans, eftersom de annars inte ger tillräckligt hög immunitet. Förutom att stimulera och förstärka immunsvaret kan adjuvans också göra det möjligt att sänka mängden antigen i en vaccindos. En sänkt antigenmängd kan vara värdefullt i ett pandemi-scenario eftersom fler doser kan produceras utifrån en viss mängd antigen. Traditionellt har suspensioner av olika aluminiumsalter använts som adjuvans i human-vacciner, men på senare tid har ett antal alternativa adjuvans tagits fram, exempelvis oljor och lipidpartiklar (t.ex. Iscomer som utvecklades av det Uppsala-baserade bolaget Isconova, som köptes upp av Novavax 2013). Val av adjuvans spelar också en stor roll i att styra immunsvaret i olika riktningar vilket har betydelse för vaccinets verkningsmekanism (antikropp eller cell-medierat svar), se Bilaga 2. Samma adjuvans kan ofta användas till flera olika vacciner eller andra typer av biologiska läkemedel.

3.3 Processutveckling och GMP-produktion av vacciner

Vacciner utgör olika typer av biologiska läkemedel. Tillverkningsprocessen för ett biologiskt läkemedel har mycket stor betydelse för den slutliga produkten på ett helt annat sätt än vad gäller mer traditionella småmolekylära kemiska läkemedel. Detta gäller såväl proteiner, som genprodukter och försvagade eller avdödade mikroorganismer. I Figur 2 nedan finns en generisk beskrivning av processutveckling och produktion av vacciner. Denna kan med fördel användas som referens till texten.

Även om den övergripande produktionsprocessen är unik för varje typ av vaccin så finns det många enskilda steg som är gemensamma för olika vacciner och/eller andra biologiska läkemedel. I många fall kan t.ex. samma expressionssystem/cellinje, bioreaktor och analyser användas för flera olika produkter. Dessutom är det samma krav på spårbarhet, kontroll och kompetens som kommer med en GMP-ackrediterad anläggning och tillverkning.

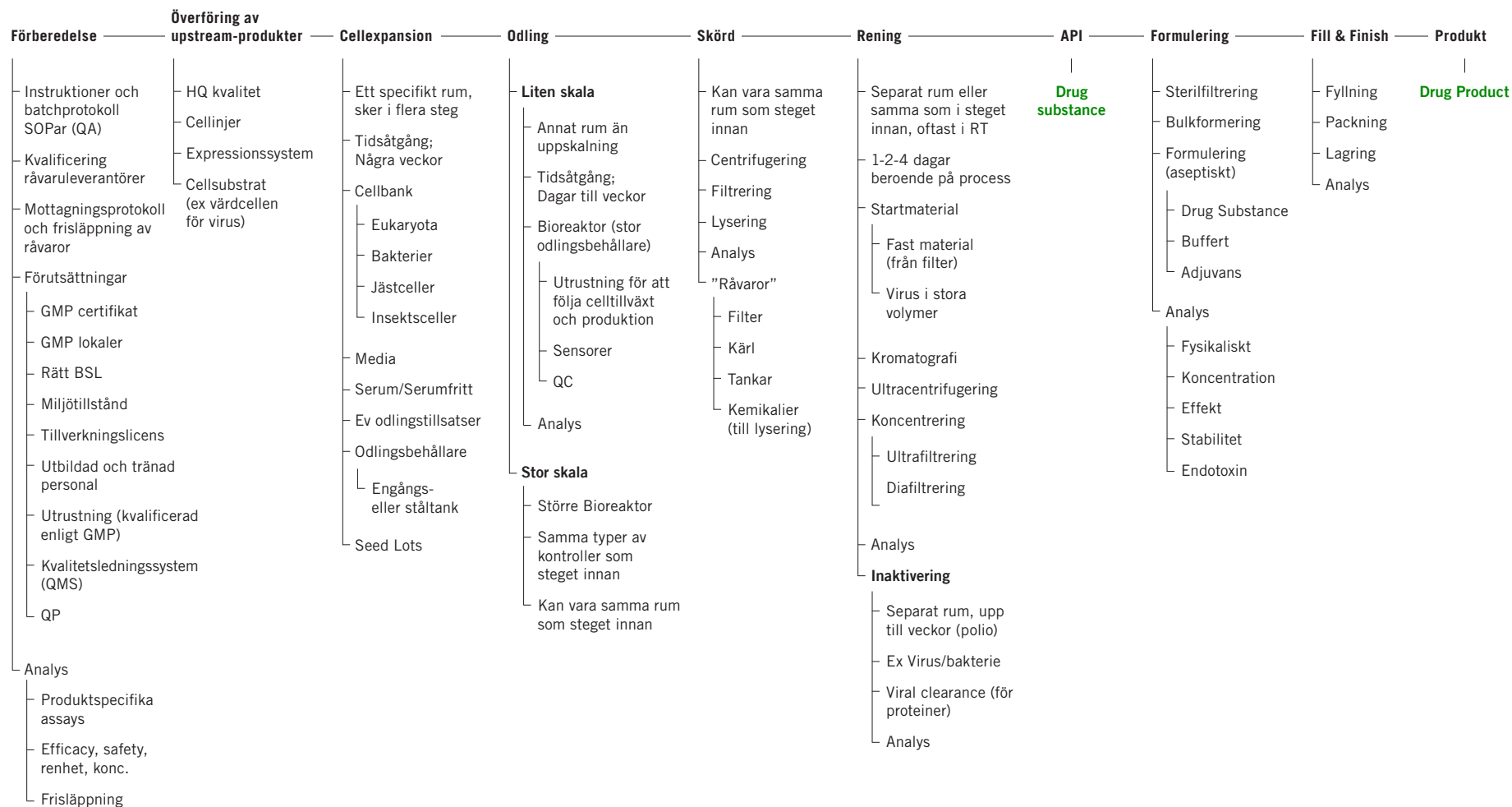
3.3.1 Kommentarer kring processutveckling och produktion av olika typer av vacciner

Processutveckling och produktion av vacciner, såsom beskrivet här, utgår från de "generiska" typer av vacciner som beskrivits i stycke 3.2. Detta är en generalisering som inte stämmer i detalj, då produktionsprocessen på många sätt är unik och skräddarsydd för varje enskild produkt.

Skillnaden på drug substance och drug product

Vid produktion av ett biologiskt läkemedel särskiljs processen som leder fram till "drug substance" alltså den verksamma aktiva ingrediensen i vaccinet (active pharmaceutical ingredient, API) och den process som leder fram till "drug product", d.v.s. slutprodukten som är en formulerad, analyserad och förpackad drug substance.

Det är vanligt förekommande att produktionen av drug substance och drug product för ett vaccin sker vid olika anläggningar, ibland i olika länder, antingen inom ett bolag eller där olika bolag samarbetar under avtal och utför varsin del av produktionskedjan. Tillverkning av de nuvarande godkända vaccinerna för covid-19 sker i flera geografiskt och organisatoriskt separerade produktionsanläggningar för drug substance och så kallade "fill & finish"-anläggningar för drug product globalt.



Figur 2. Generisk karta över processutveckling och GMP-produktion av vacciner som visar olika steg och komponenter som är viktiga. Produktionsprocessen ser olika ut för olika produkter, alla komponenter ingår inte för varje produkt.

SOP, standard operating procedures; QA, quality assurance; GMP, good manufacturing practice; BSL, biosafety level; QP, qualified person; HQ, high quality; QC, quality control; API, active pharmaceutical ingredient

Förberedelse för tillverkning

Innan ett vaccin kan börja produceras är det flera parametrar som måste vara uppfyllda som är direkt kopplade till den anläggning där vaccinet ska produceras. Lokaler för tillverkning, kvalitetskontroll och lagerhållning ska vara utformade för läkemedelstillverkning.

Det ska finnas renhetsklassade lokaler för steril tillverkning. Ventilation, materialströmmar och personströmmar ska vara uppsatta så att risken för felhantering och korskontaminering minimeras. Lokalerna ska vara godkända av Läkemedelsverket för GMP-tillverkning och det ska finnas miljötillstånd, utbildad och tränad personal, kvalificerad utrustning och ett kvalitetsledningssystem (Pharmaceutical Quality System). GMP-tillverkning av biologiska läkemedel i Europa ska följa EU-kommissionens direktiv som beskrivs i Eudralex Volume 4 Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use Annex 2⁹.

Anläggningen måste också ha rätt skyddsnivå¹⁰ (biosafety level, BSL) för arbete med de mikroorganismer som ingår i tillverkningsprocessen. BSL-nivåer definieras enligt en skala mellan 1 och 4. De steg i processen, som innebär odling och expanderings av mikroorganismer kan kräva högre BSL-nivå än de steg som följer efter att mikroorganismen har inaktiverats. BSL-nivå beror också på vilken mikroorganism det handlar om. Odling av SARS-CoV-2 hamnar på BSL-3, vilket även vissa vacciner som bygger på försvagade eller inaktiverade mikroorganismer gör, medan framställning av virusvektorvaccin som använder adenovirus hamnar på BSL-2-nivå. BSL-4 avser arbete med mycket smittsamma, farliga och luftburna mikroorganismer, tex. virusen som orsakar ebola och smittkoppor. Produktionsprocessen för mRNA-vaccin kan till stor del ligga utanför BSL-klassade lokaler då de ej involverar hantering av mikroorganismer.

En fullständig processöverföring (technology transfer) från vaccinets utvecklingsanläggning till produktionsanläggning behöver verkställas. Överföring av tillverkningsmetoder och analyser behöver ske så att de inte leder till ändringar i produktionsprocessen, kvalitetskontroll och vaccinets säkerhetsprofil och effektivitet. Vaccinets tillverkningsmetod ska beskrivas och överföras till anläggningsspecifik dokumentation. Analysmetoder ska överföras och kontrolleras.

För att säkerställa att korskontaminering inte sker mellan olika tillverkningar i samma anläggning är rengöring och rengöringsvalidering viktiga kvalitetskrav i läkemedelsproduktion.

⁹ https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/2018_annex2_en.pdf

¹⁰ <https://www.folkhalsomyndigheten.se/mikrobiologi-laboratorieanalyser/biosakerhet-och-bioskydd/riskbedomning/skyddsatgarder/laboratoriets-skyddsnivaer/>

Rengöring är en tidskrävande aktivitet, när en tillverkning avslutas och en ny påbörjas. Rengöringsvalideringen är unik för varje läkemedel och utrustning. System anpassade för engångsanvändning reducerar kravet på rengöring i och med att det som används kasseras och ny utrustning tas i bruk vid nästa tillverkning. Engångssystem öppnar för enklare omställning mellan olika produkttyper inom en och samma anläggning.

Cellexpansion

Första steget i cellodlingen är de steg som tar längst tid. Flera arbetscellkulturer behöver etableras från en "master cell bank". Vid starten för varje produktionsodling ympas arbetskulturen in i mindre odlingsbehållare, vilket benämns ympsteget. Ympsteget innebär cellodling i flera steg tills tillräcklig volym uppnåtts för att ympa produktionsreaktorn. Beroende på produkten så är det olika celler som odlas vilket beskrivs i mer detalj i stycke 3.2. Odlingen kan ske i en mindre reaktor eller ett mindre engångssystem. Serumfri cellodling är det vanligaste och det finns flera etablerade leverantörer av odlingsmedium.

Cellbanken som används måste vara av hög kvalitet och verifierat fri från virus och föroreningar (t.ex. mykoplasma) och olika rester från molekylärbiologi (t.ex. trypsin eller endotoxiner). Flera av de råvaror och förbrukningsvaror som ingår i cellexpansion har varit flaskhalsar i leverantörskedjan för vaccinproduktion under covid-19-pandemin.

Odling och skörd

Nästa steg är att överföra odlingen till en större odlingsbehållare (bioreaktor). Det är från denna odling produkten skördas, renas och anrikas. I de fall produkten är ett avdödat eller inaktiverat virus (se 3.2.1), är det i detta steg som cellsubstratet infekteras med viruset (från en "virus seed bank"). Odlingen i en bioreaktor kan vara kontinuerlig eller utföras som batchodling, varför storleken på bioreaktorn inte begränsar hur mycket produkt som kan genereras.

Storskalig cellodling måste kontrolleras noga och det krävs särskild utrustning och kompetens för att hela tiden följa celltillväxten och produktionen för att optimera resultatet. Storleken på reaktorer kan variera från 50L till 2000L och ända upp till 15000L. Om perfusionsteknik används så kan stora volymer produceras per batch även med en mindre reaktor då volymer innehållande produkt tas ut under en längre period.

Skörd kan ske genom centrifugering, filtrering eller lysning och sker oftast i samma rum som produktionsreaktorn. Då det ibland innebär hantering av stora volymer så krävs utrustning av stor skala. Skörd sker oftast i anslutning till odlingens avslut och materialet tas om hand direkt.

Rening

Då skörd ofta genererar stora volymer behöver den koncentreras (ofta i flera steg) innan reningen kan påbörjas. Vanliga metoder för koncentring är ultrafiltrering och diafiltrering.

Rening av produkten kan ske genom kromatografi (kolonner packade med olika matriser, baserat på t.ex. affinitet, storlek eller jonbyte). Ett annat sätt att rena produkten är genom ultracentrifugering och olika filtreringssteg. I Sverige finns stor kompetens inom detta område, som utvecklades av Pharmacia en gång i tiden och nu förvaltas inom flera olika bolag som finns på den svenska marknaden.

Inaktivering eller avdödning av bakterier kan göras kemiskt och/eller med värme och kan ta olika lång tid beroende på mikroorganism och process, för poliovaccin tar inaktivering t.ex. två veckor. Även för produktion av rekombinanta proteiner kan det behövas inaktivering eller reningssteg som tar bort virus, i de fall vektorn för den rekombinanta produkten är ett levande virus. Inaktivering bör ske i ett separat rum så att den inaktiverade "rena" produkten inte blir kontaminerad.

Formulering

Genom formulering kan man påverka vaccinegenskaper som stabilitet, löslighet i beredning och upptag i kroppen. Vissa typer av vacciner har endast en väldigt enkel formulering, t.ex. virusvektor-vaccin och rekombinant protein-vaccin som ofta formuleras i en saltlösning (fosfatbuffrad salin, PBS) med stabiliserat pH värde. Andra formuleringar är mycket mer komplexa och har syftet att underlätta administrering och upptag av läkemedlet, t.ex. stabilisering av vacciner som tas oralt, eller lipidvehiklar för mRNA vaccin som möjliggör för mRNA:t att ta sig in i cellen.

Formuleringen kan också vara extremt viktig för att stabilisera och skydda vaccinet under produktion, paketering och transport, t.ex. i fallet med mRNA-vaccin. För dessa har det på senare år utvecklats nya formuleringslösningar med lipidpartiklar vilket har varit en förutsättning för att dessa känsliga molekyler nu intar marknaden. Dock är mRNA-formuleringarna fortfarande mycket känsliga och kräver mycket låga temperaturer (-20 till -80 °C) både vid lagring och transport och tiden i rumstemperatur får endast vara mycket kort för att aktiviteten ska bibehållas. Därför präglas mRNA-vaccinutveckling av djup kunskap om själva formuleringen som även i sig, på grund av sin komplexa och unika sammansättning, står för en omfattande del av mRNA-vaccinernas patentskydd.

Fill & finish

Efter rening och formulering behöver vaccinet fyllas i sin primära förpackning, som t.ex. en injektionsflaska eller spruta, etiketteras, serialiseras (spårbarhetsmärkas) och packas för distribution. Det är en process som inte är unik för vacciner och görs ungefär på samma sätt för många andra sterila produkter. I och med att vacciner är temperaturkänsliga kan produkten ej slutsteriliseras genom hög temperatur och ånga i autoklav. Vacciner produceras därför aseptiskt. Aseptisk tillverkning innebär att steriliteten i alla komponenter som används bibehålls under en tillverkning. Aseptisk tillverkning kräver stor noggrannhet, välutbildad personal och anpassade lokaler samt utrustning. Bulkprodukten och primärt packningsmaterial steriliseras innan själva fyllningen äger rum.

Vissa vacciner är väldigt känsliga för nedbrytning vid högre temperaturer och/eller skjuvningskrafter vilket också ställer krav på fyllnings- och packningsprocessen.

Det finns flera kontraktstillverkningsföretag (contract manufacturing organisation, CMO) som specialiserar sig på fill & finish i hela världen. Då processerna för fill & finish överlag är mer generiska än de högt specialiserade produktionsstegen för drug substance så kan en fill & finish-anläggning slutformulera och förpacka produkter från en rad olika drug substance-anläggningar.

Analys och frisläppning¹¹

Tillverkningen av vaccinet behöver kontrolleras enligt för-opsatta rutiner och specifikationer. Analyser ingår i alla steg i processkedjan beskriven i Figur 2 ovan.

Innan vaccinet kan skickas i väg behöver frisläppningsanalyser och GMP-frisläppning genomföras. Kvalitetskontrollen ska säkerställa vaccinets aktivitet, sterilitet, och frånvaro av föroreningar utifrån satta gränser (Eudralex/EMA GMP vaccin specification). Analys för frisläppning av vacciner är mycket reglerat och skall genomföras både av tillverkaren själv och en kontrollerande myndighet.

Analyser av tillverkningsmiljön behöver också utföras för att säkerställa att renhetskrav uppfylls. Luften analyseras med avseende på partikelantal och ytor i lokalen, utrustningen och personalens kläder analyseras med avseende på mikrobiologiska krav.

¹¹ https://www.who.int/biologicals/TRS_978_Annex_2.pdf

3.3.2 Utrustning, kemikalier och förbrukningsvaror

Produktion av vacciner kräver en stor mängd råvaror och utrustning. En del av dessa råvaror och material produceras i Sverige men långt ifrån allt och leverantörskedjan är idag global. Vissa råvaror och material har endast ett fåtal möjliga leverantörer på den globala marknaden, vilket gör produktionen beroende av en fri marknad med öppna handelsförhållanden. Leveranstider varierar naturligtvis för utrustning, kemikalier och förbrukningsvaror under normala förhållanden. Under rådande covid-19-pandemi har leveranstiderna dock förlängts på grund av det ökade globala behovet. Ledtider har ibland dubblats eller fördröjts ännu mer eller helt uteblivit för viktiga råvaror. Brist på ett enda kritiskt material kan leda till stopp i hela produktionen. Ett tydligt exempel är olika typer av lipider som används i lipidformuleringen till mRNA-vaccin. Efterfrågan på dessa lipider har blivit så stor att brist på dess tillgång riskerar att försena vaccinproduktion.

GMP-regelverket ställer krav på utrustning, leverantörer och förbrukningsvaror. Etablering av leverantörskedjan av utrustning och råvaror till en produktionsprocess behöver planeras och är vanligtvis tidskrävande. Följande steg behöver beaktas: specifikationskrav ska ställas på utrustning och material, leverantörer ska hittas och bedömas om de uppfyller relevanta kvalitetskrav, råvaruspecifikationer ska etableras för kemikalier, relevanta analyser ska sättas upp, inköp, validering/kvalificering och underhåll av utrustning ska göras, saneringsrutiner av produktionsutrustning och säkerhetsutrustning ska tas fram.

I Sverige finns tillverkning av följande utrustning, som är kritisk i vaccinproduktion:

- Single-use reaktorer för mammalieceldodling (upp till 25L reaktorer, dock inte single-use påsar)
- Reactorer och fermentorer i rostfritt stål
- Utrustning för hantering av färdiga odlingar (skörd och filtrering)
- Reningsystem och kolonner
- Kolonnmaterial
- Vissa specifika instrument för analys av biomolekyler och dess aktivitet
- Produktionsstyrssystem

I Europa finns tillverkning av följande utrustning, som också är kritisk för produktkvaliteten:

- Single-use påsar, -viss produktion finns i Europa, men företrädesvis sker produktionen utanför Europa
- Cellodlingsmedier och material till vaccinformulering
- Filter för virusfiltrering

Engångskomponenter används ofta vid produktion, när snabb omställning mellan produkter krävs. Den ökade användningen av dessa komponenter har gjort att det för närvarande är en bristsituation, vilket kan leda till produktionsbortfall och stora förseningar. Det pågår just nu ett intensivt arbete kring uppbyggnad av produktionskapacitet för dessa produkter hos leverantörerna. Att hålla stora lager över en längre tid, kopplat till en produktionsanläggning, är ingen hållbar lösning på problemet då engångssystemen har begränsad hållbarhet och dessa måste i så fall kontinuerligt bytas ut.

En stor del av utrustningen som krävs vid vaccinproduktion är standard cellodlings- och analysutrustning och relevant för produktion av andra typer av biologiska läkemedel. Detta innefattar t.ex. laminärt luftflödes (LAF)-bänkar, inkubatorer, renrum, standardanalyser som HPLC, fysikaliska analyser, pH, osmolaritet, stabilitet, men även immunologiska analysmetoder som ELISA, FACS, cell assays/potency assays och ibland även *in vivo* modeller och molekylärbiologiska metoder som qPCR. Full analys-validering för specifika produkter kan ta månader att genomföra även för ett erfaret QC (quality control)-labb och är oftast ett måste för att kunna säkerhetsställa analys säkerheten. Skyddsutrustning är också viktigt såväl för att skydda personalen i sitt arbete som till att skydda produkterna från kontaminering från personal och omgivning.

Utöver ovan finns naturligtvis också en mängd andra förbrukningsartiklar som är kritiska för vaccinproduktion och som behöver finnas tillgängliga för att kunna upprätthålla produktionen. Som en uppskattning kan nämnas att ca 200 förbrukningsmaterial används per tillverkad batch i produktion. Exempel på förbrukningsartiklar, som det råder brist på under pågående covid-19-pandemi och som specifikt lyfts fram av tillverkande företag är glasvialer, pipettspetsar, filter för sterilfiltrering och virusfiltrering, formuleringskemikalier samt utrustning och reagens för kvalitetsanalys. Listan kan naturligtvis göras längre och de nämnda exemplen är inte att betrakta som en fullständig inventering.

3.3.3 Sammanfattande budskap kring processutveckling och produktion av vacciner

Som beskrivs ovan är utveckling och produktion av vacciner en mycket komplex och omfattande högteknologisk verksamhet med tätt länkade metoder, mycket höga kvalitets- och analyskrav och stort beroende på specifik utrustning och material från många leverantörer på den internationella marknaden. På grund av denna komplexitet så tar planering, etablering och upprättande av produktionsanläggningar (med GMP-certifikat) mycket lång tid och är mycket kostsamma. När en anläggning väl är etablerad för att tillgodose en specifik produktion så blir därmed även omställning till andra produkter en tidskrävande och kostsam process. I Sverige finns idag ett antal kontraktstillverkande företag (CMO eller Contract development and manufacturing organisation, CDMO) som har specialiserat sig på att tillgodose GMP-kraven på en bred mängd olika produkter för sina kunder. I just omställningsförmåga har därför kontraktstillverkare eventuellt fördelar jämfört med dedikerade anläggningar som är mer specifikt konstruerade att producera en specifik produkt till ett specifikt företag. Dock rör sig även många läkemedelsföretag mot att arbeta med mer flexibla produktionsplattformar för framtiden.

En annan aspekt som framkommer av kapitlet ovan är hur beroende vaccinproduktion globalt är av en öppen och fri handel på den internationella marknaden, speciellt i ett litet land som Sverige. Länder som t.ex. Kina, USA, Tyskland, Frankrike och Japan har en så pass omfattande inhemsk industri att hela produktleverantörskedjan teoretiskt skulle kunna etableras inom landets gränser. Trots sin starka position inom läkemedelsutveckling och life science är det dock inte rimligt att tro att Sverige ska kunna vara helt självförsörjande inom vaccikutveckling, kanske framförallt p.g.a. det starka beroendet av många internationella underleverantörer av utrustning, råmaterial och förbrukningsartiklar. Därmed är internationellt samarbete och det europeiska samverkanet absolut kritiskt för att Sverige ska kunna vidareutveckla sin förmåga inom vaccintillverkning.

4. Anläggningstillgångar och kompetens samt analys kring uppbyggnad och omställning av verksamhet

Detta kapitel belyser den kapabilitet och kompetens som finns i Sverige kring produktion av vacciner och biologiska läkemedel. Med kapabilitet avses teknisk kapacitet såsom kvalificerade anläggningar, instrument, utrustning och dedikerad personal för att producera vacciner och/eller biologiska läkemedel i en skala som anses vara rimlig för marknadsanvändning eller kliniska studier.

Redovisningen utgår från material från arbetsgruppen Krisberedskap och resiliens inom regeringens samverkansprogram för Hälsa och Life science samt SwedenBIOs arbetsgrupp för processutveckling och produktion och har under uppdragsperioden kompletterats efter ytterligare dialoger med aktörer på den svenska marknaden.

4.1 Bolag i Sverige med verksamhet kopplat till vaccinproduktion

I Tabell 1 nedan visas en lista över bolag som idag har verksamhet i Sverige kopplat till någon del i produktionskedjan för biologiska läkemedel, inklusive vacciner. Listan är framtagen med utgångspunkt från de företag som har GMP-certifikat för sin verksamhet i Sverige enligt vad som angivits i EUDRAGMDP databasen¹² med sökkriterierna "GMP-certificate" och "Sweden". Urvalet har därefter gjorts på basis av att företagen har verksamhet som inkluderar eller relaterar till vaccinproduktion och/eller biologiska läkemedel.

¹² <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/displayHome.do>

Tabell 1. Producerande läkemedelsföretag i Sverige (med GMP-certifikat) inom vacciner och/eller biologiska läkemedel.

Företag	Plats	Antal anställda i Sverige*	Ägare	Produktionsverksamhet (GMP) i relation till vaccin/biologiska läkemedel
Apotek Produktion & Laboratorier (APL) AB	Umeå	550 (2021-03)	Fristående bolag ägt av svenska staten	Fill & finish, aseptisk produktion
AstraZeneca AB	Södertälje	6 150	Börsnoterat, svenskt-brittiskt, multinationellt	Fill & finish
Biolinvent International AB	Lund	75	Börsnoterat, svenskt säte	Proteinbaserade läkemedel
Cobra Biopharma Matfors AB	Matfors	80	Nyligen uppköpta av amerikanska Charles River Laboratories Inc, internationellt	Plasmid DNA
Novavax AB	Uppsala	140 (2020)	Börsnoterat, amerikanskt	Adjuvans
Octapharma Nordic AB	Stockholm	834	Svenskt-schweiziskt familjeföretag	Proteinbaserade läkemedel
Pfizer Health AB	Strängnäs	264	Börsnoterat, amerikanskt, multinationellt	Proteinbaserade läkemedel
Rechon Life Science AB	Malmö	180 (2021-03)	Ägs av Shanghai Dongbao Biopharmaceutical Co Ltd	Fill & finish, aseptisk produktion
Recipharm AB	Solna	5 316	Börsnoterat, svenskt säte, uppköp pågår av EQT/Roar BidCos AB (feb 2021), multinationellt	Fill & finish, aseptisk produktion
Swedish Orphan Biovitrum AB (Sobi)	Stockholm	1 335	Börsnoterat, svenskt med internationell verksamhet	Proteinbaserade läkemedel
Valneva Sweden AB	Solna	151	Börsnoterat, säte i Frankrike	Inaktiverade virus, kontraktstillverkning

*Nov/dec 2019 om inget annat anges

Ytterligare aktörer som har verksamhet som relaterar till vaccin och biologiska läkemedel, men som inte har produktion enligt GMP alternativt tillhandahåller tjänster och produkter som behövs för andra aktörer, listas i Tabell 2.

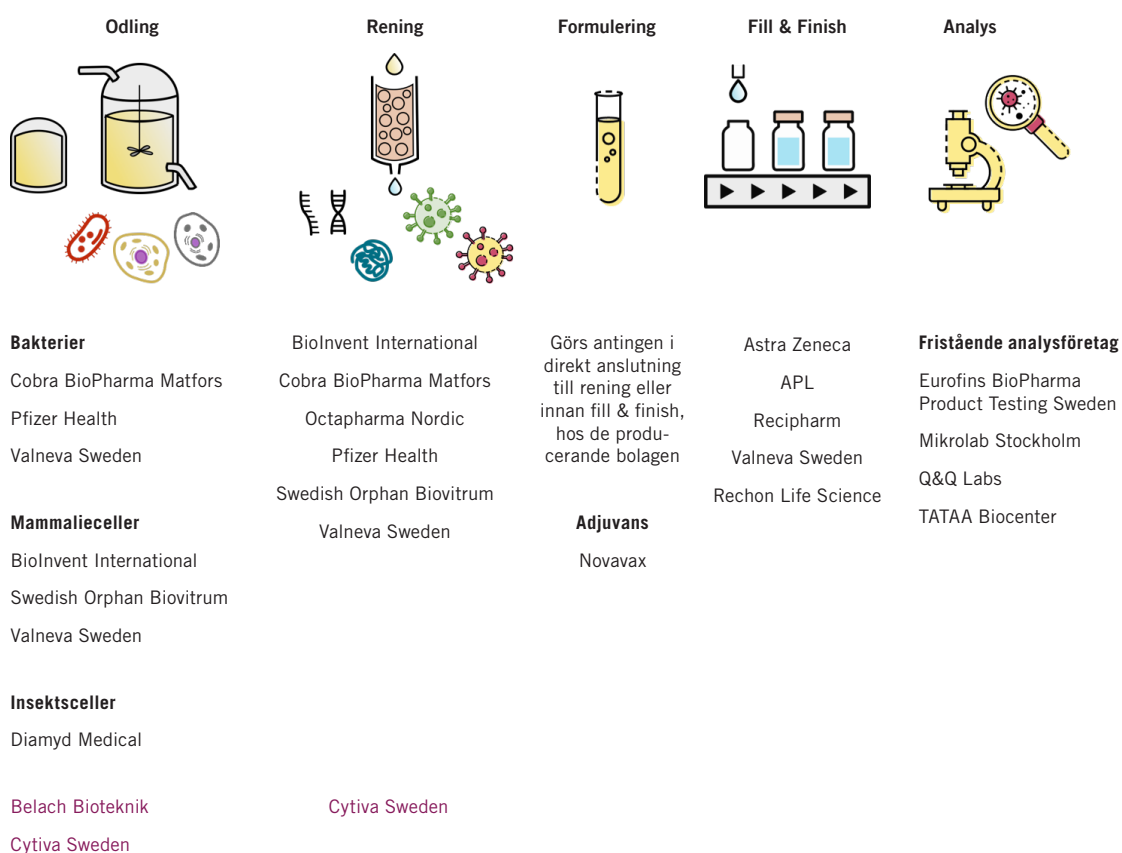
Tabell 2. Ytterligare aktörer i Sverige som relaterar till vacciner och/eller biologiska läkemedel.

Företag	Plats	Antal anställda i Sverige*	Ägare	Kommentar
Diamyd Medical AB	Stockholm, Umeå	6 (2019)	Börsnoterat, svenskt.	GLP-klassad anläggning
Phase2Phase Biopharma AB	Stockholm	6 (2020)	Privatägt, svenskt	CMC-tjänster
Repligen Sweden AB	Lund	66	Amerikanskt	Mikrobiell odling ISO 9001, fd GMP
Scandinavian Biopharma AB	Solna	30	Svenskt	Processutveckling egna vacciner
Utrustning och förbrukningsartiklar				
Cytiva Sweden AB	Uppsala	1 753	Amerikanskt, Danaher	Tillhandahåller utrustning och instrument för tillverkning av biologiska läkemedel och vacciner
Belach Bioteknik AB	Skogås	5	Privat, svenskt	Tillverkning av bioreaktorer
Lagring				
Birka BioStorage AB	Lund	7	Svenskt	GMP
ClinStorage AB	Solna	3	Svenskt	GMP
Analys				
Eurofins BioPharma Product Testing Sweden AB	Uppsala	26	Luxembourg, Eurofins Pharma Lux Sarl	GMP
Mikrolab Stockholm AB	Stockholm	2 (2020-03)	Australien, Australian Laboratory Services Pty Ltd	GMP
Q&Q Labs AB	Mölnadal	11 (2020-08)	Svenskt	GMP
TATAA BioCenter AB	Göteborg	18	Privat, svenskt	
Nationella infrastrukturer				
Cytiva Testa Center AB	Uppsala	6 (2021-03)	Ägs av Cytiva Sweden AB, som ägs av Danaher	Anläggning som fungerar som testbädd för pilotproduktion av biologiska produkter. BSL-2, ISO 9001 och 13485.
RISE AB	Södertälje, Göteborg	2662	Ägs av svenska staten	GMP anläggning (kemiska läkemedel), erfarenhet av omställning, innovationsverksamhet och testbäddar
Vecura	Stockholm	12	Drivs av Karolinska Sjukhuset (Region Stockholm)	Tillverkning av avancerade terapiläkemedel (ATMP) för klinisk prövning, GMP

*Nov/dec 2019 om inget annat anges. CMC, Chemistry Manufacturing and Control; GLP, Good Laboratory Practice; BSL, biosafety level; GMP, Good Manufacturing Practice.

4.2 Kapabilitet och kompetens kring produktion av vaccin och biologiska läkemedel i Sverige

I Sverige finns kapabilitet och kompetens som är relevant för eller kan anpassas till de olika stegen i produktionskedjan för vanliga vaccintyper (som listats ovan i 3.2), se Figur 3. Tillgängligheten till befintliga anläggningar samt omfattningen på eventuella omställningar av befintlig produktion i händelse av kris, varierar dock stort.



Svart text – Produktionsföretag

Röd text – Företag som tillverkar utrustning i Sverige

Figur 3. Företag verksamma inom olika delar av produktionskedjan i Sverige. Bilden avser inte att visa specifik kapacitet utan endast att ge en översikt. Figuren gör inte anspråk på att vara fullständig, utan är en tolkning av den information som har identifierats inom ramen för uppdraget.

4.3 Kompetensförsörjning

Sverige har en lång historik som ett starkt land inom läkemedelsutveckling med en omfattande life science-sektor som år 2018 bestod av drygt 42,000 anställda¹³. Här finns ett kompetensförsprång gentemot många andra jämförbara länder som kompletterar den grundkompetens som tillhandahålls genom universitets- och högskoleutbildningar. Det är dock viktigt att poängtera att en generell tillgång till högskolekompetens inte nödvändigtvis korrelerar med tillgång till operativ personal med erfarenhet av produktion, eftersom mycket av Sveriges life science-kompetens är samlad inom FoU. Det är dessutom viktigt att resonera kring vilka roller som behovet hastigt kan komma att ändras för vid en krissituation såsom under en pandemi.

4.3.1 Kunskapskrav för arbete inom produktion av biologiska läkemedel

För arbete med läkemedelsutveckling finns inga specifika utbildningskrav från myndigheter. En kunskapsgrund inom naturvetenskapliga, tekniska, farmaceutiska och medicinska områden är vanliga för roller såsom t.ex. laboratorietechniker, forskningsingenjörer och olika former av experter.

För arbete med läkemedelsproduktion under GMP-förhållanden gäller särskilda krav på personalen, såsom kontinuerlig GMP-utbildning och kontinuerligt visad kompetens inom kvalitetsarbete. Personal som introduceras i GMP-produktion behöver därför utöver en relevant kunskapsutbildning och även löpande utbildning på plats. Specifika krav på utbildning gäller för rollen som sakkunnig person (QP, Qualified Person) enligt Läkemedelsverkets föreskrifter och allmänna råd (LFVS) 2004:7¹⁴.

Exempel på nyckelroller/-kompetenser inom läkemedelsproduktion är:

- QC (personal inom kvalitetskontroll/quality control)
- QA (personal inom kvalitetssäkring/quality assurance)
- QP (sakkunnig inom GMP)
- Steriltekniskt utbildad och regelbundet tränad personal

¹³ https://www.tilvaxtanalys.se/download/18.62dd45451715a00666f194a2/1586366154910/pm_2018_06_Den%20svenska%20life%20science-industrins%20utveckling.pdf

¹⁴ <https://www.lakemedelsverket.se/sv/lagar-och-regler/foreskrifter/2004-7>

Mikrobiologisk och molekylärbiologisk kompetens är särskilt viktigt i de verksamheter som arbetar med mikrobiell produktion, vilket är grunden för några av vaccintyperna som beskrivits tidigare. Personalen som arbetar i steril produktion måste upprätthålla sin färdighet genom kontinuitet i arbetet och de måste förnya ett särskilt godkännande genom kontinuerliga färdighetskontroller av det steriltekniska arbetet.

Andra roller som behövs är exempelvis: processspecialister, processingenjörer, kemister och kemiingenjörer, formulerare, mikrobiologer, molekylärbiologer, farmaceuter, operatörer, valideringsingenjörer, teknisk personal och underhållspersonal, utbildad städpersonal, lager- och logistikpersonal samt apotekare och receptarier.

4.3.2 Utbildning och kompetensutveckling

Många av Sveriges universitet och högskolor erbjuder tre- till femåriga utbildningar inom kemiteknik, bioteknik, farmaci och medicin, vilket utgör en god grund för arbete inom läkemedelsutveckling och produktion. Det finns även enstaka kortare yrkesprogram (tvååriga YH-utbildningar) med tydlig relevans, såsom läkemedelstekniker.

Delar som inte täcks av befintliga utbildningar i tillräcklig utsträckning är allmän kunskap inom GMP och regulatoriska aspekter. Entreprenörskap inriktat mot läkemedelsbranschen bör dessutom ingå i de flesta utbildningar samt fortbildningsinitiativ och inte bara inom särskilda fördjupande studieprogram.

En viktig förutsättning för att upprätthålla och utveckla kompetensen inom området är att det finns en god samverkan mellan akademi och näringsliv. Det säkerställer att lärdomar från forskning kommer till användning inom produktionsverksamheterna, samt att kompetensen inom båda dessa delar hålls relevant och i utvecklingens framkant. Ett sätt att främja detta är genom riktade finansiella satsningar på centrum där sådan samverkan står i fokus, se stycke 5.2. Sådana satsningar har varit avgörande för att bygga upp den kompetens och infrastruktur inom life science som finns i Sverige idag.

4.3.3 Analys kring kompetensförsörjning

Bilden av hur väl kompetensbehoven inom life science-branschen täcks varierar för olika typer av verksamheter; vissa aktörer upplever att de har lätt att rekrytera t.ex. operatörer och analytiska kemister, andra upplever att det är svårt att rekrytera desamma.

Följande är ett urval av kommentarer som har framkommit under intervjuer och diskussioner, och är inte nödvändigtvis representativt för hela branschen:

- Behovet av kvalificerad personal för aseptiskt och sterilt arbete är svårt att täcka. Relativt få av de med rätt kompetensbakgrund klarar att upprätthålla godkännande genom de kontinuerliga kontroller som görs av deras steriltekniska arbete.
- Det kan ibland vara svårt att hitta analytiska kemister och renrumspersonal, samt processoperatörer, galeniker och QA-personal.
- Automationskompetens kan vara svår att rekrytera pga konkurrens med andra branscher.
- Det är lättast att rekrytera erfaren personal i områden där mycket kompetens redan finns samlad, d.v.s, där det finns kluster av life science-företag.
- Det är lättare att attrahera personal om verksamheten inte kräver skiftarbete.
- Det är viktigt att det finns goda förutsättningar för de som flyttar till Sverige för att arbeta inom branschen att bosätta sig och etablera sig i landet eftersom en betydande andel av nyrekryteringar täcks av personer från andra länder hos flera av aktörerna.

4.4 Uppbyggnad av kapacitet och kapabilitet

Att utöka Sveriges kapacitet inom vaccintillverkning utgår från att antingen ställa om användningen eller nyttjande av befintliga anläggningar, aktörer och kapacitet, eller att tillföra nya resurser för utökad kapacitet i någon form. Att bygga en ny anläggning, komplettera en befintlig anläggning eller att ställa om en befintlig verksamhet bär alltid med sig kostnader för t.ex. byggnation, personalrekrytering och eventuellt ny ackreditering av verksamheten från myndigheter. Uppstartstiden beror på typ av verksamhet, men kan uppskattningsvis sägas vara 9–24 månader.

Här följer några exempel, som har lyfts fram i dialoger med intervjuade aktörer:

- Nybyggnation av en anläggning för drug substance, som beställs nyckelfärdig från en leverantör som tillhandahåller förprojekterade byggnader och utrustning, är 18–20 månader.

- Att bygga och kvalificera en GMP-anläggning för drug substance i tidigare icke-GMP lokaler, men inom ett befintligt kvalitetssystem och med kvalificerad personal tog 9 månader. Kostnaden för anläggningen uppskattas till 25 MSEK med support från ungefär 30 interna heltidsresurser, men exklusive process-specifik utrustning (ytterligare 25 MSEK).
- Uppbyggnad av fill & finish-kapacitet i en befintlig lokal, från investeringsbeslut till färdig anläggning, kostade 250 MSEK och tog 12 månader under pågående pandemi. Då fanns möjlighet att få snabbare leveranser och föra en löpande dialog med Läkemiddelsverket (normalt skulle motsvarande anläggningstid uppskattas till 18 mån).
- En utbyggnation av en anläggning inklusive inköp och validering av ny utrustning kan normalt inte antas göras på kortare tid än 1,5 år, givet att utbyggnationen görs där reningssystem, ventilation och annat redan finns tillgängligt.
- För en så kallad innovationsverksamhet, som ännu inte har ett fullständigt kvalitetssystem, krävs en omställningsperiod på 1–2 år, för att få på plats rutiner, utbildning av personal och tillstånd för produktion.
- En tekniköverföring, från en processägare till en produktionsanläggning, kan ta upp till 1,5 år, inklusive processöverföring och uppsättning av rätt analyser samt genomförda valideringsbatcher.

5. Biologiska läkemedel

Biologiska läkemedel har snabbt utvecklats från att för 20 år sedan ha varit ett nischat område centrerat kring insulin, tillväxthormoner och blodkomponenter och liknande produkter, till att år 2019 utgöra 7 av de 10 bäst säljande läkemedlen i världen. Tillväxtföretag som producerar biologiska läkemedel står för en stor del av pågående industriell life science-forskning inom EU. Enligt SwedenBIOs pipelinerapport från 2020 utgör idag biologiska och avancerade terapier nästan hälften av alla program i pågående klinisk utvecklingsfas i Sverige.¹⁵ Den globala marknaden för biologiska läkemedel beräknas år 2025 uppgå till över 400 miljarder dollar.

5.1 Typer av biologiska läkemedel

Som tidigare nämnts tillhör vaccin gruppen biologiska läkemedel. Biologiska läkemedel¹⁶ kännetecknas av att den aktiva substansen producerats i och/eller renats fram ur material av biologiskt ursprung, som t.ex. levande celler eller vävnad. Vid framställning av biologiska läkemedel är processen kritisk då en biologisk läkemedelssubstans molekylära struktur ofta är mycket känslig för förändringar i tillverkningsmetoden. Små strukturella förändringar på den molekylära nivån av ett biologiskt läkemedel är svåra att detektera men kan ha en stor påverkan på dess funktion och säkerhet. Ett biologiskt läkemedel kan, på grund av sin komplexitet, därför inte karakteriseras enbart genom analys och testning av slutprodukten. För att säkerställa produktkvaliteten hos biologiska läkemedel behöver testning av läkemedels-substans och slutprodukt kombineras med en detaljerad beskrivning av tillverkningsprocesser och processkontroller. Därför är frasen ”processen är produkten” vanligt förekommande om biologiska läkemedel.

Exempel på biologiska läkemedel utöver vacciner är:

- Extraherade proteiner såsom albumin, koagulationsfaktorer och polyklonala antikroppar.
- Rekombinanta proteiner såsom hormoner, enzymer och monoklonala antikroppar.
- Avancerade terapier (ATMP) som genterapier, somatisk cellterapi och vävnadstekniska produkter.
- Bakterier såsom probiotika

¹⁵ <https://swedenbio.se/wp-content/uploads/2020/10/The-Swedish-Drug-Discovery-and-Development-Pipeline-2020-SwedenBIO.pdf>

¹⁶ <https://www.lakemedelsverket.se/sv/tillstand-godkannande-och-kontroll/tillverkningstillstand/biologiska-lakemedel>

Substanser som är av biologiskt ursprung men som är enkla att karakterisera räknas inte som biologiska substanser, exempelvis gelatin, aminosyror, vitaminer, antibiotika med flera. Syntetiska peptider och oligonukleotider (korta RNA- och DNA-sekvenser) räknas inte heller till biologiska läkemedel då de inte är av biologiskt ursprung även om dessa kan vara komplexa och svåra att karaktärisera och används terapeutiskt.

Vacciner och andra biologiska läkemedel använder likartade produktionsplattformar och ställs inför liknande utmaningar vid utveckling av en färdig produkt varför det är intressant att kartlägga insatser och produktionskapaciteter för andra biologiska läkemedel i anslutning till vaccinproduktion. En utveckling av Sveriges produktionskapacitet inom vaccin skulle troligen även innebära stärkta resurser för produktionskapaciteten av andra biologiska och avancerade terapier.

5.2 Satsningar på forskning och innovation (FoI) av biologiska läkemedel i Sverige

Life science är ett prioriterat område för Sverige¹⁷ och regeringen har identifierat biologiska läkemedel som ett viktigt område att vidareutveckla. Biologiska läkemedel utgör en central del av regeringens forsknings- och innovationspolitiska proposition 2020 och är en del av deras strategiska satsning på life science.

Vinnova har tillsammans med Vetenskapsrådet sedan 2016 fått i uppdrag att utforma ett strategiskt forskningsprogram inom området biologiska läkemedel.¹⁸ Programmet sträcker sig till 2023 och omfattar totalt 320 MSEK i offentlig finansiering. Inom programmet har ett flertal projekt finansierats som bidrar till att höja kunskapsnivån inom området som kan leda till nya innovationer och nya terapier. Projekten som beviljats finansiering inkluderar flertalet ansatser på grundforskningsnivå men även flera centrumbildningar, dock inga dedikerade specifikt till vacciner.

Exempel på pågående FoI-satsningar inom biologiska läkemedel i Sverige:

AdBIOPRO¹⁹ (Advanced BioProduction) är ett Vinnovafinansierat kompetenscentrum vid KTH (Kungliga Tekniska Högskolan) som syftar till att utveckla konkurrenskraftig teknik för bioproduktion, med fokus på det överhängande paradigmskiftet mot kontinuerliga processer för biofarmaceutiska läkemedel och på tillverkning av framväxande potenta terapeutiska produkter som rekombinanta virusvektorer och cellprodukter.

¹⁷ <https://www.regeringen.se/regeringens-politik/nationella-innovationsradet/>

¹⁸ <https://www.vinnova.se/m/biologiska-lakemedel/>

¹⁹ <https://www.kth.se/adbipro/advanced-bioproduction-by-continuous-processing-1.776678>

AddLife²⁰ är ett Vinnovafinansierat kompetenscentrum vid Uppsala universitet som samlar aktörer kring additiv tillverkning inom life science, t.ex. additiv tillverkning av implantat, cellbaserad bioprintning och utveckling av andra material som används inom biologiska processer. Målet är att skapa synergi inom området additiv tillverkning för biovetenskap och därmed vara en stabil plattform samt en kraftfull kompetensskälla.

AVNova²¹ är ett Vinnovafinansierat projekt vid KTH som pågår fram till mars 2022 och syftar till att utveckla en ny plattform för produktion av avancerade läkemedel baserade på adeno-associerade virus (AAV). AAV-baserade läkemedel kan leverera terapeutisk verkan på ett nytt sätt. Projektet avser att tillgängliggöra en hållbar och skalbar produktionsprocess för AAV-baserade läkemedel, att möjliggöra att fler sådana produkter snabbare når längre i utvecklingsprocessen och att tillgängliggöra dessa avancerade terapier till patienter.

CAMP (Centrum för avancerade medicinska produkter)²² – Centrum för metod och processutveckling av ATMP. Det övergripande målet är att utveckla allmänna principer och metoder för att möjliggöra en effektiv överföring av ATMP-produkter från preklinisk till klinisk fas, inklusive GMP-kompatibel produktion och logistik. Centrumet finansieras av Vinnova.

CellNova²³ – Forskning inom tidig utveckling och produktion av nästa generations biologiska läkemedel. Det långsiktiga målet är att bli ett av de ledande centra i världen för utveckling och produktion av biologiska läkemedel. Centrumet är associerat med Wallenberg center för proteinforskning²⁴ och SciLifeLab och är finansierat av Vinnova.

FoRmulaEx²⁵ är ett forskningscenter med syfte att utveckla nanobärare för nästa generations nukleotid-baserade läkemedel, finansierat av Stiftelsen för Strategisk Forskning (SSF). Tre akademiska parter ingår i centrat tillsammans med flera företag.

NextBioForm²⁶ – NextBioForm är ett Vinnovafinansierat centrum med 18 partners som fokuserar på forskning och utveckling av formuleringar och processtekniker för biologiska läkemedel. Målet med NextBioForm är att skapa kunskap och metoder för att utveckla

20 <https://www.vinnova.se/p/additiv-tillverkning-for-livsvetenskaperna/>

21 <https://www.vinnova.se/p/aavnova/>

22 <https://atmpsweden.se/camp-2/camp/>

23 <https://www.kth.se/cellnova>

24 <https://www.kth.se/wcpr>

25 <https://www.chalmers.se/en/centres/FoRmulaEx/Pages/default.aspx>

26 <https://www.ri.se/sv/nextbioform>

bättre biologiska läkemedel med potential att höja livskvaliteten hos patienter. Centrumet finansieras av Vinnova.

NextGenNK²⁷ är ett Vinnovafinansierat kompetenscentrum vid Karolinska Institutet som fokuserar på forskning om NK-celler och vars långsiktiga vision är att utveckla nya, säkra, prisvärda och botande cancerbehandlingar som leder till en bättre livskvalitet för patienter.

OligoNova Hub²⁸ – 2021 tilldelades initiativet OligoNova medel från Knut och Alice Wallenbergs stiftelse, Göteborgs universitet och SciLifeLab för att påbörja etableringen av OligoNova Hub, en plattform för tidig preklinisk utveckling av terapeutiska oligonukleotider. OligoNova Hub skall vara en del av SciLifeLabs läkemedelsplattform och kommer att rekrytera expertis och kompetens samt bygga upp infrastruktur inom tidig läkemedelsutveckling rörande oligonukleotider. Syftet med OligoNova Hub är att stödja akademiska forskargrupper i Sverige att utveckla sina idéer om nya terapier.

Sverige ledande inom avancerade terapier 2030²⁹ är en innovationsmiljö som är riktad till att avancera Sveriges positioner inom ATMP. Projektet finansieras inom ramen för Vinnovas program Visionsdriven Hälsa. En av aktiviteterna inom miljön fokuserar på industriell utveckling och tillverkning och har jobbat med en förstudie som beskriver förutsättningarna för att ta fram en ny nationell infrastruktur som ska stötta kommersialisering av avancerade terapier. Infrastrukturen bygger på ett kanadensiskt koncept, kallat Center for Commercialization of Regenerative Medicine (CCRM, se även stycke 7.3.4).

SweDeliver³⁰ är ett Vinnovafinansierat forsknings- och kompetenscentrum inom läkemedelstillförsel vid Uppsala universitet med 15 industripartners. Centrumet forskar kring administration av läkemedel inklusive biologiska läkemedel och syftar till utveckling av nya och förbättrade läkemedelsbehandlingar med hänsyn till både effekt och patientsäkerhet.

Testa Center³¹ är en Vinnovafinansierad innovationsinfrastruktur (testbädd) som drivs i samverkan med Cytiva, där företag och akademiska grupper kan testa sin biologiska process, samt utrustning i pilotskala. Testa Center erbjuder företag och akademi globalt en modern testbädd i pilotskala för projekt och utbildning i produktion av biologiska produkter såsom monoklonala antikroppar, peptider, proteiner, vacciner och virusvektorer (icke-GMP, upp till BSL-2 och 500 L odlingskapacitet).

27 <https://ki.se/en/research/nextgennk>

28 <https://www.gu.se/nyheter/goteborgs-universitet-nytt-nav-for-utveckling-av-framtidens-lakemedel>

29 <https://atmpsweden.se/atmp-innovation-environment/about-vision-driven-innovation-milieu/>

30 <https://www.uu.se/forskning/swedeliver/>

31 <https://testacenter.com/>

5.3 Möjliga synergier mellan tillverkning av vaccin och biologiska läkemedel

I regeringsuppdraget ingick att beskriva möjliga synergier med tillverkning av andra (icke-vaccin-relaterade) biologiska läkemedel. Möjliga synergier mellan vaccinproduktion och produktion av biologiska läkemedel kan delas upp i två delar; tekniska/vetenskapliga synergier mellan vaccinproduktion och produktion av andra biologiska läkemedel samt synergier utifrån produktionsanläggningars kapacitet och kapabilitet.

Flera av processtegen för produktion av de vanligaste vaccintyperna överlappar till viss del med produktionsprocessen för andra biologiska läkemedel. Exempel är odling av bakterier eller mammalieceller, där samma utrustning och liknande metoder kan användas även om den aktiva komponent som cellerna utsöndrar skiljer sig åt. Expressionssystemen som används är liknande, liksom till detta kopplad teknologi. Detta gäller t.ex. produktion av rekombinant protein-vaccin och andra proteinbaserade läkemedel (t.ex. antikroppar och tillväxtfaktorer). En produktionsanläggning som använder eukaryota celler för att framställa rekombinanta proteiner under GMP skulle därmed teoretiskt även kunna användas för att ta fram cellbaserade avancerade terapier.

Framtagning av virusbaserade vacciner t.ex. försvagade, avdödade och virusvektorer kan ske med produktionsprocesser, tekniker och utrustning som är gemensamma med biologiska läkemedel men då de har en annan BSL-klassning ställs andra krav på anläggningen vilket komplicerar en omställning mellan dessa typer av produkter.

DNA- och RNA-baserade vacciner bygger delvis på syntetiska produktionsprocesser, till skillnad mot mer klassiska vacciner. Här finns dock synergier med terapeutiska oligonukleotider (se stycke 5.2) där vissa tekniker inom separation, analys och formulering är gemensamma. Det finns även potential att nyttja gemensamma teknologier för att leverera dessa typer av läkemedel till sitt målorgan i kroppen. Utmaningen med alla nukleinsyra-baserade terapier är i viss mån gemensam, d.v.s. hur säker och effektiv leverans av läkemedelsmolekylerna ska uppnås till rätt vävnad och till rätt del av cellerna där de utövar sin funktion. Katjoniska liposomer har under lång tid använts för införandet av nukleinsyror i däggdjursceller men idag forskas det även på andra varianter t.ex. endogena vesiklar (exosomer), sfäriska nukleinsyror, applikationer inom nanoteknologi (t.ex. DNA-burar) och andra "responsiva" material³². Dessa tekniker går även att nyttjas vid cellterapi där celler tas från patienten och modifieras med RNA/DNA för att producera proteiner intracellulärt. Cellerna får på så sätt nya egenskaper och kan sedan återföras till patienterna i terapeutiskt syfte.

32 Roberts, T.C., Langer, R. & Wood, M.J.A. Advances in oligonucleotide drug delivery. *Nat Rev Drug Discov* 19, 673–694 (2020).

Genterapier har potentialen att bota sjukdomar med genetiskt ursprung direkt vid roten av sjukdomen, d.v.s. genom att direkt korrigera cellens DNA för att återställa en defekt genfunktion. För att ändra eller ersätta den felaktiga genen behöver korrekt DNA transporteras in i cellen. Ett av de mest beprövade sätten är att använda ett adeno-associerat virus (AAV) som vektor. Samma princip används när RNA/DNA överförs till cellerna vid användandet av virusvektor vaccin (se stycke 3.2.5). Eftersom samma beståndsdelar kan användas för att framställa de olika läkemedelsprodukterna kan här ses en synergi i utnyttjandet av produktionskapacitet och kompetens.

En komplicerande faktor för att skapa synergier i produktion vid gemensamma anläggningar är att produktionsskalan kan skilja sig markant mellan olika produkter. Vacciner produceras vanligen för flera miljoner doser, samtidigt kan proteinkoncentrationen (för rekombinant protein-vaccin) vara ganska låg, jämfört med t.ex. proteinläkemedel. Vissa ATMP-produkter produceras för endast en patient (5–20L skala), t.ex. cellterapi som utgår från patientens egna celler och är skraddarsydd för patienten själv. Andra ATMP/genterapier produceras i större volymer (50–500L skala) och är ämnade för flera patienter.

6. Internationella satsningar inom vaccinproduktion

6.1 Inledning

I regeringsuppdraget ingick att göra en kartläggning av särskilda privata och offentliga satsningar inom vaccinproduktion i andra med Sverige jämförbara länder samt, om möjligt, undersöka rättslig grund för statligt stöd för de olika satsningarna. Syftet var att inspireras och att ta lärdom från vilken typ av satsningar andra länder har genomfört inom vaccinproduktion samt hur dessa har finansierats.

I detta kapitel beskrivs vilka länder som valdes ut för kartläggningen och varför, hur vaccinproduktionen ser ut för dessa länder samt vilka olika satsningar av offentliga medel landet har genomfört inom området, i närtid. Utöver de nationella satsningarna planeras i nuläget en etablering av en ny europeisk myndighet för beredskap och insatser vid hälsokriser (HERA) som beskrivs som en europeisk motsvarighet till den amerikanska myndigheten för avancerad forskning och utveckling (BARDA). Båda dessa initiativ beskrivs kortfattat nedan. I slutet av kapitlet finns en analys av hur olika länder har agerat vad gäller typer av satsningar samt ett stycke kring offentlig finansiering och statsstöd.

6.2 Amerikanska myndigheten för avancerad forskning och utveckling (BARDA)

Den amerikanska myndigheten för avancerad forskning och utveckling (eng. Biomedical Advanced Research and Development Authority, BARDA) startades 2006 och ligger under USA:s hälso- och socialdepartement (eng. United States Department of Health and Human Services, HHS) och har till uppgift att stödja sen utveckling, tillverkning och upphandling av medicinska motåtgärder för hot mot folkhälsan i form av kemiska, biologiska, radiologiska och nukleära (CBRN) hot, pandemisk influensa samt framväxande infektionssjukdomar³³. De medicinska motåtgärderna BARDA stödjer inkluderar vacciner, läkemedel (både småmolekyler och biologiska läkemedel), antivirala läkemedel och antibiotika, diagnostik samt andra medicintekniska produkter. Stödet omfattar både finansiering, teknisk support och andra tjänster som erbjuds t.ex via ett nätverk av kliniska forskningsorganisationer, ett center för innovation i sen utvecklingsfas och tillverkning samt ett nätverk av tillverkare

³³ <https://www.phe.gov/about/barda/Documents/barda-strategic-plan.pdf>

som tillhandahåller fill & finish-tjänster³⁴. Ett av de fem målen i BARDA:s strategiska plan innebär en långsiktigt hållbar men flexibel inhemsk tillverkningsinfrastruktur kapabel att snabbt producera vacciner och andra biologiska läkemedel mot pandemisk influensa och andra uppkommande hot.

I samarbete mellan HHS och amerikanska Försvarsdepartementet startade i maj 2020 insatsen Operation Warp Speed (OWS) med syfte att accelerera utvecklingen, produktionen och distributionen av covid-19-vaccin, läkemedel och diagnostik, med mål att producera och leverera 300 miljoner doser vaccin mot covid-19 senast i januari 2021³⁵. Amerikanska kongressen riktade nästan 10 miljarder dollar till OWS; dels dryga 6,5 miljarder dollar för utveckling av motåtgärder genom BARDA och dels 3 miljarder dollar för forskning genom National Institutes of Health (NIH)³⁶. Genom att återropa lagen Defense Production Act har presidenten vidare möjlighet att allokera material, tjänster och faciliteter samt utfärda kontrakt som prioriteras högre än alla andra kontrakt med syfte att skydda nationen. Defense Production Act har återropats flera gånger under covid-19-pandemin med en prioriterad ranking för vaccinproduktion, kringindustri och distribution som en del av OWS^{37,38}.

6.3 EU:s nya myndighet för beredskap och insatser vid hälsokriser (HERA)

Som ett steg i att skapa en stark europeisk hälsounion och för att stärka krisberedskapen och hanteringen av gränsöverskridande hälsohot planerar EU-kommissionen att etablera en ny myndighet för beredskap och insatser vid hälsokriser, HERA (eng. European Health Emergency Preparedness and Response Authority), som beskrivs som en europeisk ansvarighet till den amerikanska BARDA. Enligt kommissionen ska HERA:s uppdrag vara att göra det möjligt för EU och medlemsstaterna att snabbt sätta in medicinska och andra insatser i händelse av en hälsokris. I detta syfte kommer HERA bl.a. utföra omvärlds- och framtidsanalyser för att förutse hot och identifiera motåtgärder, övervaka produktionskapacitet, råvarutillgång och åtgärda sårbarheter i försörjningskedjan i Europa, samt vid behov säkerställa produktionskapacitet, lagerhållning och distribution³⁹. Myndigheten kommer ha nära samarbete med offentliga och privata aktörer.

34 <https://www.phe.gov/about/barda/Pages/default.aspx>

35 <https://www.hhs.gov/about/news/2020/07/22/us-government-engages-pfizer-produce-millions-doses-covid-19-vaccine.html>

36 <https://www.defense.gov/Explore/Spotlight/Coronavirus/Operation-Warp-Speed/Operation-Warp-Speed-FAQ/>

37 <https://www.whitehouse.gov/briefing-room/speeches-remarks/2021/03/02/remarks-by-president-biden-on-the-administrations-covid-19-vaccination-efforts/>

38 <https://www.defense.gov/Explore/Spotlight/Coronavirus/Operation-Warp-Speed/>

39 <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020DC0724&from=EN>

Som ett led i upprättandet av HERA presenterade EU-kommissionen nyligen HERA-inkubatorn som är EU:s nya beredskapsplan mot biologiska hot i form av covid-19-varianter. Syftet med HERA-inkubatorn är att snabba på upptäckten av nya mutationer av SARS-CoV-2, stimulera utvecklingen av nya och anpassade vacciner, påskynda godkännandeprocessen för sådana vacciner samt säkerställa en utökad tillverkningskapacitet. Detta i samarbete mellan forskare, bioteknikföretag, tillverkare och offentliga myndigheter⁴⁰. Planen är att EU-myndigheten HERA ska bygga på de åtgärder som inkluderas i HERA-inkubatorn.

Mycket är fortfarande oklart gällande HERA. EU-kommissionens vägplan för en kommande lagstiftning av HERA har varit ute på en remissrunda som nyligen är avslutad (24 februari 2021). Nästa steg är att ett lagstiftningsförslag ska komma ut på remissrunda under första halvåret 2021 och lagförslaget från kommissionen väntas sedan komma under kvartal 4, 2021⁴¹.

Myndigheten för samhällsskydd och beredskap (MSB) har lämnat ett positivt remissvar på vägplanen⁴², men de pekar på vikten av att HERA-initiativet är samordnat med andra initiativ på EU-nivån gällande krishanteringsmekanismer. Även läkemedelsindustrin har lämnat ett i stora delar positivt remissvar på vägplanen, exempelvis den europeiska branschföreningen för de forskande läkemedelsföretagen (EFPIA) och Vaccines Europe⁴³. Även industrin lyfter vikten av tydlighet och att det är väsentligt att överlapp mellan olika EU-institutioners roller och ansvar undviks. HERA måste få ett mycket tydligt uppdrag och ha ett klart mandat. Organisatorisk måste HERA ha en flexibel struktur som underlättar samverkan med alla relevanta aktörer, och vara en "single-point-of-contact". HERA behöver vidare ha tillgång till såväl industriell som regulatorisk kompetens samt ha en tydlig och klar finansiering som säkerställer att HERA kan agera kraftfullt.

6.4 Offentligt finansierade satsningar kring vaccinproduktion för ett urval av länder

6.4.1 Metod för val av länder och satsningar samt sammanfattande resultat

För att identifiera länder som är jämförbara med Sverige användes följande urvalskriterier:

1. Jämförbar lagstiftning t.ex. avseende statsstöd (medlem i EU)

⁴⁰ https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/sv/ip_21_641

⁴¹ <https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12870-European-Health-Emergency-Preparedness-and-Response-Authority-HERA->

⁴² <https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12870-European-Health-Emergency-Preparedness-and-Response-Authority-HERA-F1964229>

⁴³ <https://ec.europa.eu/info/law/better-regulation/have-your-say/initiatives/12870-European-Health-Emergency-Preparedness-and-Response-Authority-HERA-F1964191>

2. Liknande life science-industri t.ex. storlek på industri, kapacitet för FoU och tillverkning av vaccin
3. Liknande ekonomiska förutsättningar (+/- 25% av Sveriges BNP per capita)

Baserat på dessa kriterier samt några kvalitativa överväganden valdes följande sex länder ut; Storbritannien, Frankrike, Tyskland, Schweiz, Danmark och Nederländerna (se Tabell 3).

Tabell 3. Underlag för val av länder för omvärldsanalys

	Stor- britannien	Frankrike	Tyskland	Schweiz	Danmark	Neder- länderna	Sverige
Landsspecifik information							
Befolkning (miljoner)	66,8	67,1	83,1	8,6	5,8	17,3	10
Värde av läkemedels- marknaden (MdSEK 2017)	211,4	321,0	395,3	N.D.	20,7	N.D.	N.D.
Större läkemedelsbolag	GSK, AstraZeneca	Sanofi	BAYER	Roche, Novartis	Novo Nordisk	-	AstraZeneca
Vaccintillverkning (2016)	Ja	Ja	Ja	Ja	Nej	Ja	Ja
Vaccin FoU (2016)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
BNP per capita (SEK 2019)	365 309	349 463	400 823	707 606	519 270	451 619	445 438
EU medlem 2021	Nej	Ja	Ja	Nej	Ja	Ja	Ja
Urvalskriterier, uppfyllnad och överväganden							
1. Jämförbar lagstiftning (EU medlem)	Nej	Ja	Ja	Nej	Ja	Ja	N/A
2. Liknande life science- industri (storlek, vaccin FoU, vaccinproduktion)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	N/A
3. Liknande ekonomiska förutsättningar (+/- 25% av Sveriges BNP per capita)	Ja	Ja	Ja	Nej	Ja	Ja	N/A
Kriterieuppfyllnad	67%	100%	100%	33%	100%	100%	N/A
Andra kvalitativa överväganden	<p>Storbritannien: Fram tills nyligen medlem i EU och behöver förhålla sig till EU:s statsstödsregler i stor omfattning. Har en betydande life science-sektor och har historiskt varit framgångsrika inom offentlig-privata partnerskap</p> <p>Frankrike: Har en betydande läkemedelsindustri och har historiskt utmärkt sig i offentligt finansierade initiativ</p> <p>Tyskland: Har en stor life science sektor.</p> <p>Schweiz: Landet har en betydande läkemedelsindustri, liknande befolkningsstorlek som Sverige och är långt framme inom innovation.</p> <p>Danmark: Landet har en betydande läkemedelsindustri, är en del av det nordiska samarbetet och har liknande ekonomiska förutsättningar.</p> <p>Nederländerna: Landet saknar en betydande life Science-industri, men har genomfört satsningar kring produktionskapacitet i pilotskala liknande Sverige och utmärker sig i offentliga satsningar historiskt.</p>						

MdSEK, miljarder SEK; FoU, forskning och utveckling; BNP, bruttonationalprodukt; N/A, ej applicerbart; -, information ej tillgänglig; N.D., Eng. not determined

För kartläggningen av satsningar inom vaccinproduktion i de utvalda länderna fokuserades det på satsningar där offentliga medel (i form av t.ex. kapitaltillskott eller lån) har använts för att stärka vaccinproduktion kopplat till beredskap under pågående och framtida pandemier. Med offentliga medel avsågs medel från lokala, regionala och nationella myndigheter samt från EU. Privata satsningar beaktades i den mån dessa också tagit del av offentliga medel och tidsperspektivet för satsningarna avgränsades till de som företrädesvis skett sedan 2018.

Utöver satsningar på inhemsk vaccinproduktion inkluderades även sökningar på satsningar på inhemska kringindustrier (t.ex. utrustning och förbrukningsvaror som behövs vid produktion) samt utbildningsinsatser och kompetensförsörjning. Satsningar som enbart varit riktade mot FoU av vaccin eller enbart riktade mot biologiska läkemedel har dock exkluderats.

Finansiering av internationella organisationer såsom Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI⁴⁴), där medel kan återinvesteras i länders produktion, inkluderades, medan finansiering av organisationer (t.ex. Gavi – The Vaccine Alliance⁴⁵) som riktar sig enbart mot att säkra tillgång till vaccin för låg- och medelinkomstländer, har exkluderats.

Satsningar på vaccin i form av t.ex. upphandling/inköp av vaccin som ännu ej godkänts har inkluderats i kartläggningen. Detta grundas i antagandet att sådan finansiering bör möjliggöra även investeringar i framtida produktionskapacitet för att leverera dessa nya vaccin. Sådana satsningar utgör således fall där offentliga medel använts för att stärka vaccinproduktion kopplat till beredskap under pågående pandemi.

EU-kommissionen ingick under 2020 avtal med olika vaccinproducenter å sina medlemsstaters vägnar. I utbyte mot rätten att köpa ett visst antal vaccindoser inom en viss tidsram och till ett visst pris, finansierade kommissionen då en del av vaccinproducenternas kostnader för framtagning och tillverkning av covid-19-vaccin. Finansieringen skedde genom EU:s krisstödsinstrument (Emergency Support Instrument, ESI⁴⁶) och finansieringen utgjorde en handpenning för de vacciner som EU-länderna sedan kommer att köpa (efter marknadsgodkännande), eller redan har köpt. Fördelning av dessa gemensamt upphandlade vaccindoser har skett på basis av befolkningsstorlek. Dock har vissa länder valt att köpa ytterligare vaccindoser genom EU:s upphandling samt på egen hand genom bilaterala avtal

44 CEPI är ett globalt partnerskap som startade 2017 där bl.a. statliga organisationer, forskningsinstitutioner och läkemedelsföretag samarbetar för att accelerera utvecklingen av vaccin för nya infektionssjukdomar och för att verka för en jämlik tillgång av vaccin. Innan covid-19-pandemin omfattade CEPI:s prioriterade sjukdomar Ebolaviruset, Lassa-viruset, MERS, Nipah-viruset, Rift Valley Fever-viruset och Chikungunya-viruset. Som svar på covid-19-pandemin har CEPI investerat i FoU och produktion av över 12 vacciner. <https://cepi.net/>

45 <https://www.gavi.org/>

46 https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/emergency-support-instrument_sv

med vaccinproducerande bolag. Utöver initial finansiering genom ESI har alla EU-länderna som ingått i denna undersökning (Frankrike, Tyskland, Danmark och Nederländerna) själva bekostat de doser de köpt genom EU. De länder som ingått i denna undersökning men som inte är EU-medlemmar (Storbritannien och Schweiz) har själva ingått bilaterala avtal med vaccinproducenter.

En sammanställning av de identifierade satsningarna i respektive land presenteras i Tabell 4. I kommande stycken ges en introduktion till vaccinproduktionen per land, en mer detaljerad beskrivning av de identifierade satsningarna samt om rättslig grund för statsstöd har kunnat identifierats.

Tabell 4. Sammanställning av satsningar kring vaccinproduktion som identifierats i de utvalda länderna

Land	Namn på satsning	Industri	Typ av satsning	Typ av vaccin	Typ av investering	Investerings-summa (offentliga medel)	Typ av medel	Samverkan med privata aktörer	Grund för statsstöd	År	Länk
	Riktade statliga investeringar på inrådan av UKVN	Vaccinproduktion	Produktion	Flera sorter	Kapitaltillskott	1,4 miljarder SEK	Statligt	Nej	Ingen anmälan identifierad	2015	Länk
	Vaccine Manufacturing and Innovation Centre (VMIC)	Vaccinproduktion	Produktion	Virusvektor	Kapitaltillskott	2,9 miljarder SEK	Statligt	Nej	Ingen anmälan identifierad	2018 2020 2021	Länk 1 Länk 2 Länk 3 Länk 4 Länk 5 Länk 6
	CEPI – Vaccinutveckling och produktion vid pandemiutbrott	Vaccinproduktion	FoU & produktion	Okänt	Kapitaltillskott	3 miljarder SEK	Statligt	Nej	Ingen anmälan identifierad	2020	Länk
	Upphandling av covid-19-vaccin	Vaccinproduktion	FoU & produktion	Flera sorter	Kapitaltillskott	33,6 miljarder SEK	Statligt	Ja (Flera)	Ingen anmälan identifierad	2020	Länk 1 Länk 2
Storbritannien	Oxford Biomedica – produktion av Oxford/AstraZenecas vaccin	Vaccinproduktion	Produktion	Virusvektor	Kapitaltillskott	450 miljoner SEK	Statligt	Ja (AstraZeneca)	Ingen anmälan identifierad	2020	Länk 1 Länk 2 Länk 3 Länk 4
	Wockhardt – Investering i anläggning för F&F	Vaccinproduktion	Produktion	Virusvektor	Köp/kontrakt	Ej specificerad	Statligt	Ja (Wockhardt)	Ingen anmälan identifierad	2020	Länk
	CGMIC – Investering i modern vaccinproduktionsanläggning	Vaccinproduktion	Produktion	Okänt	Kapitaltillskott	1,5 miljarder SEK	Statligt	Nej	Ingen anmälan identifierad	2020	Länk 1 Länk 2 Länk 3
	Investering för att utbilda arbetskraft i produktion av vaccin	Vaccinproduktion	Kompetens	Okänt	Kapitaltillskott	55 miljoner SEK	Statligt	Nej	Ingen anmälan identifierad	2020	Länk
	Nytt kompetenscentrum för mRNA-vaccintillverkning	Vaccinproduktion	Produktion	mRNA	Kapitaltillskott	100 miljoner SEK	Statligt	Nej	Ingen anmälan identifierad	2020	Länk
	Valneva – Investering i utökandet av kapacitet av produktionsanläggning	Vaccinproduktion	Produktion	Inaktiverade	Kapitaltillskott	Ej specificerad	Statligt	Ja (Valneva)	Ingen anmälan identifierad	2020 2021	Länk 1 Länk 2

Land	Namn på satsning	Industri	Typ av satsning	Typ av vaccin	Typ av investering	Investerings-summa (offentliga medel)	Typ av medel	Samverkan med privata aktörer	Grund för statsstöd	År	Länk
Frankrike	Vaxinano – produktionsutveckling av en influensavaccinkandidat	Vaccinproduktion	FoU & produktion	Okänt	Lån	5 miljoner SEK	Statligt	Ja (Vaxinano)	Ingen anmälan identifierad	2018	Länk 1
	Upphandling av covid-19-vaccin	Vaccinproduktion	FoU & produktion	Flera	Kapitaltillskott	Okänt	Internationellt (EU)	Ja (Flera)	Normalt ej tillämpligt	2020	Länk 1 Länk 2 Länk 3
	Valneva – sen klinisk utveckling och produktion av vaccin mot chikungunya	Vaccinproduktion	FoU & produktion	Okänt	Kapitaltillskott	195 miljoner SEK	Internationellt (CEPI)	Ja (Valneva)	Ingen anmälan identifierad	2020	Länk 1 Länk 2
	Nödfond för att stödja både FoU samt produktionskapaciteten för covid-19-vacciner	Vaccinproduktion	FoU & produktion	Flera	Kapitaltillskott	500 miljoner SEK	Statligt	Ja (Flera)	Ingen anmälan identifierad	2020	Länk 1 Länk 2
	Flera företag – finansiering av vaccin och läkemedel relaterat till covid-19	Vaccinproduktion, läkemedel, kringindustri	Diverse: Produktion, försörjningskedja, kompetens	Okänt	Lån	2 miljarder SEK	Statligt	Ja (Flera)	Anmäld till EU-kommissionen Årendenr. SA.57367 Beslutsdatum: 5 juni 2020	2020	Länk 1
	Flera företag – produktion av vaccin och läkemedel	Vaccinproduktion, läkemedel, kringindustri	Diverse: Produktion, försörjningskedja, kompetens	Okänt, peptid	Lån	3 miljarder SEK	Statligt	Ja (Flera)	Anmäld till EU-kommissionen Årendenr.: SA.57367 Beslutsdatum: 5 juni 2020	2020 2021	Länk 1 Länk 2 Länk 3 Länk 4 Länk 5
	OSIVAX – FoU samt produktion av vaccin mot bl.a. covid-19	Vaccinproduktion för kliniska studier	Produktion & kompetens	Okänt	Kapitaltillskott, lån	325 miljoner SEK	EU & Statligt	Ja (OSIVAX)	Ingen anmälan identifierad	2021	Länk 1 Länk 2 Länk 3 Länk 4 Länk 5
Utökning av produktionskapaciteten för covid-19-vacciner	Vaccinproduktion för kliniska studier	Produktion	mRNA	Okänt	Okänt	Statligt	Ja (Flera)	Ingen anmälan identifierad	2021	Länk 1 Länk 2	

Land	Namn på satsning	Industri	Typ av satsning	Typ av vaccin	Typ av investering	Investerings-summa (offentliga medel)	Typ av medel	Samverkan med privata aktörer	Grund för statsstöd	År	Länk
Tyskland	CEPI – Vaccinutveckling och produktion vid pandemiutbrott	Vaccinproduktion, kringindustri	FoU & produktion	Flera	Okänt	2,4 miljarder SEK	Statligt	Nej	Ingen anmälan identifierad	2017–2021	Länk 1 Länk 2
	Upphandling av covid-19-vaccin	Vaccinproduktion	FoU & produktion	Flera	Kapitaltillskott	Okänt	Internationellt (EU)	Ja (Flera)	Ingen anmälan identifierad	2020	Länk
	Särskilt program för att påskynda FoU av covid-19-vacciner	Vaccinproduktion, kringindustri	FoU & produktion	mRNA, virus-vektorer	Kapitaltillskott	7,4 miljarder SEK	Statligt	Ja (BioNTech, CureVac, IDT Biologika)	Ingen anmälan identifierad	2020	Länk 1 Länk 2
	Federal reglering om forsknings-, utvecklings- och investeringsstöd	Ej applicerbart	FoU & produktion av covid-19-relaterade produkter (inklusive vaccin)	Okänt	Kapitaltillskott, räntesubvention Återbetalningsbara forskott Skattefördel eller skattebefrielse	51 miljarder SEK	EU	Nej	Anmäld till EU-kommissionen Årendnr. SA.57100 Beslutsdatum: 24 april 2020	2020	Länk
	Arbetsgrupp att övervaka och hantera vaccinproduktionsverksamheten mot covid-19	Okänt	Okänt	Okänt	Okänt	Okänt	Statligt	Okänt	Ingen anmälan identifierad	2021	Länk 1 Länk 2
Schweiz	Upphandling av covid-19-vaccin	Vaccinproduktion	FoU & produktion	Flera	Kapitaltillskott	7,4 miljarder SEK	Statlig	Ja (Flera)	Ingen anmälan identifierad	2020	Länk 1 Länk 2
	CEPI – Vaccinutveckling och produktion vid pandemiutbrott	Vaccinproduktion, kringindustri	FoU & produktion	Okänt	Okänt	93 miljoner SEK	Statligt	Nej	Ingen anmälan identifierad	2020	Länk
Danmark	Upphandling av covid-19-vaccin	Vaccinproduktion	FoU & produktion	Flera	Kapitaltillskott	Okänt	Internationellt (EU)	Ja (Flera)	Normalt ej tillämpligt	2020	Länk
	CEPI – Vaccinutveckling och produktion vid pandemiutbrott	Vaccinproduktion, kringindustri	FoU & produktion	Flera	Okänt	13,5 miljoner SEK	Statligt	Nej	Ingen anmälan identifierad	2020	Länk

Land	Namn på satsning	Industri	Typ av satsning	Typ av vaccin	Typ av investering	Investerings-summa (offentliga medel)	Typ av medel	Samverkan med privata aktörer	Grund för statsstöd	År	Länk
Nederländerna	Investering i modern vaccinproduktionsanläggning	Vaccinproduktion för kliniska studier	Produktion	Okänt	Kapitaltillskott	Okänt	Statligt	Nej	Ingen anmälan identifierad	2019	Länk
	Upphandling av covid-19-vaccin	Vaccinproduktion	FoU & produktion	Flera	Kapitaltillskott	Okänt	Internationellt (EU)	Ja (Flera)	Ingen anmälan identifierad	2020	Länk
	CEPI – Vaccinutveckling och produktion vid pandemiutbrott	Vaccinproduktion, kringindustri	FoU & produktion	Flera	Okänt	500 miljoner SEK	Statligt	Nej	Ingen anmälan identifierad	2020	Länk
	Investering i multifunktionell vaccinproduktionsanläggning	Vaccinproduktion	Produktion	Flera	Kapitaltillskott	Okänt	Statligt	Nej	Ingen anmälan identifierad	2021	Länk
	InnoGenerics – Läkemedel relevanta för covid-19	Kringindustri	Produktion	N/A	Lån	65 miljoner SEK	Statligt	Ja (InnoGenerics)	Anmäld till EU-kommissionen Ärendenr. SA.59021 Beslutsdatum: 14 okt 2020	2021	Länk

UKVN, UK Vaccines Research and Development Network; CGMIC, Cell and Gene Therapy Catapult Manufacturing Innovation Centre; FoU, forskning och utveckling; F&F, fill & finish; CEPI, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations; N/A, ej applicerbart

6.4.2 Storbritannien

Introduktion

Före år 2020 var produktionen av vaccin i Storbritannien begränsad. Då fanns i landet endast det brittiska läkemedelsbolaget Seqirus anläggning i Liverpool, England, som tillverkar vaccin för säsongsinfluensa, samt Valnevas anläggning i Livingston, Skottland, som tillverkar vaccin mot japansk encefalit. Dock hade den brittiska regeringen redan innan covid-19-pandemin initierat flera satsningar.

För Storbritanniens del har covid-19-pandemin accelererat utvecklingen. Den brittiska regeringen har under 2020 tillhandahållit över 3,5 miljarder SEK i finansiering till flera inhemska vaccinproduktionsanläggningar, detta med syfte att säkerställa en hög produktionskapacitet för covid-19-vacciner. Flera insatser med offentlig finansiering för att stärka vaccinproduktion i landet kring pandemiberedskap har identifierats.

Identifierade satsningar i landet mellan 2015–2020

Riktade statliga investeringar på inrådan av UK Vaccines Research and Development Network (UKVN)
UK Vaccines Research and Development Network (UKVN) inrättades år 2015 och är ett nätverk som samlar industri, akademi och finansieringsorgan. UKVNs uppdrag är att stödja den brittiska regeringen att göra riktade investeringar i specifika vacciner och vaccinteknologier för infektionssjukdomar med potential att orsaka en epidemi/pandemi. UKVN hanterar även strukturella frågor relaterade till Storbritanniens vaccinfrastruktur.

På inrådan av UKVN investerade den brittiska regeringen mellan 2016 och 2021 cirka 1,4 miljarder SEK i FoU kring nya vaccin. I februari 2019 uppgick antal finansierade projekt till 78 stycken vilka drevs av både akademi och privata bolag. Trots en dominans av brittisk akademi och brittiska företag har även utländska aktörer erhållit stöd genom denna satsning.

- Offentlig finansiering: cirka 1,4 miljarder SEK (2016–2021)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

Vaccine Manufacturing and Innovation Centre (VMIC)

I juni 2018 investerade brittiska regeringen, genom UK Research and Innovation (UKRI), cirka 760 MSEK i etablerandet av Vaccines Manufacturing and Innovation Center (VMIC), en dedikerad anläggning för utveckling och tillverkning av vaccin. VMIC grundades av tre akademiska institutioner (University of Oxford, Imperial College London och London School of Hygiene and Tropical Medicine) med stöd av tre industripartners (Janssen, MSD samt

Cytiva) och kommer drivas av ett nytt, icke-vinstdrivande företag, VMIC UK. Industrin investerade cirka 115 miljoner SEK vid starten av projektet och kommer att fortsätta bidra till VMIC. Centrat är för närvarande under uppbyggnad på Harwell Science and Innovation Campus utanför Oxford, England.

Syftet med etableringen av VMIC är att främja och utveckla den brittiska vaccinindustrin, bl.a. genom att överbrygga gapet mellan forskning, sen utveckling och tillverkning, och detta ska ske i samarbete mellan akademi och SMF. Vidare är syftet med VMIC att förstärka den brittiska beredskapen och reaktionsförmågan att producera vaccin mot nya infektionssjukdomar, genom att tillhandahålla regeringen anläggningens resurser vid ett utbrott som utgör hot mot folkhälsan.

Vid anläggningen kommer GMP-produktion av vaccin ske för klinisk utveckling, för kontraktstillverkning samt för nationella vaccinationsprogram. Anläggningen, som kommer fokusera på tillverkning av bl.a. virusvektorvaccin samt levande försvagade virala vaccin, kommer ha fyra renrum med BSL-2 och en produktion skala på från 10L upp till 1000L. Anläggningen kommer främst inrikta sig på att producera vaccin från pilotskala till vaccin för fas II studier.

Till följd av covid-19-pandemin beslutade UKRI att i maj 2020 investera ytterligare 1,5 miljarder SEK i VMIC för att expandera anläggningens kapacitet samt påskynda färdigställandet av anläggningen. VMIC väntas stå klar 2021 och då med en produktionskapacitet på 70 miljoner doser inom det första halvåret.

För att påskynda vaccinproduktionen ytterligare, och i väntan på uppbyggnaden av VMICs anläggning, tecknade VMIC i juni 2020 ett samarbetsavtal med Oxford Biomedica för att etablera ett center ("virtual VMIC") på deras anläggning Oxbox i Oxford, England, detta med stöd av cirka 100 miljoner SEK i offentlig finansiering. Samarbetet ska möjliggöra tillverkning av virusvektorbaserade vacciner, med ett första fokus på ett AstraZenecas covid-19 vaccin (Vaxzevria/AZD1222). Centret utrustades med VMIC-utrustning.

I mars annonserade den brittiska regeringen en tredje finansiering av VMIC på cirka 550 miljoner SEK för att stötta i färdigställandet av anläggningen. Produktionskapaciteten förväntas fortsatt ligga på 70 miljoner doser per halvår.

För att säkerställa överensstämmelse med statsstödsregelverket kommer 80 % av VMICs framtida verksamhet utgöras av FoU och högst 20 % av kommersiell verksamhet, främst i form av kontraktstillverkning.

- Offentlig finansiering: cirka 2,9 miljarder SEK (2018, 2020 & 2021)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad. Uppgiften om procentuella fördelningen mellan FoU och kommersiell verksamhet indikerar dock att en undantagsbestämmelse har tillämpats, där denna slags procentsatser är vanlig (t.ex. Rambestämmelser för statligt stöd till forskning, utveckling och innovation (FoUI), p 89 samt dess Bilaga II).

CEPI – Vaccinutveckling och produktion vid pandemiutbrott

Den brittiska regeringen har under 2019 och 2020 donerat cirka 3 miljarder SEK till The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI).

- Offentlig finansiering: cirka 3 miljarder SEK (2019–2020)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

Upphandling av covid-19-vaccin

Den brittiska regeringen har under covid-19-pandemin arbetat efter en riskminimeringsstrategi där landet investerat i förköpsavtal av covid-19-vaccin från flera olika tillverkare, där fyra av de vaccin landet upphandlat även delvis tillverkas i Storbritannien (Oxford/AstraZeneca, Valneva, Novavax och CureVac). För en sammanställning av de vaccin Storbritannien upphandlat och på så vis även bidragit till finansiering av företagen, se Tabell 5. Sammanställning av de vaccin Storbritannien bidragit till finansiellt genom uppköp av doser.

Tabell 5. Sammanställning av de vaccin Storbritannien bidragit till finansiellt genom uppköp av doser

Vaccintyp	Vaccintillverkare	Antal miljoner doser uppköpta	Godkänt av MHRA
Virusvektor (adenovirus)	Oxford/AstraZeneca	100	Godkänt och i spridning
	Janssen	30	Kliniska tester – Fas III
mRNA	Pfizer/BioNTech	40	Godkänt och i spridning
	Moderna	17	Godkänt och i spridning
	CureVac	50	Kliniska tester – Fas III
Rekombinant protein	GlaxoSmithKlein/Sanofi Pasteur	60	Ej längre i utveckling
	Novavax	60	Kliniska tester – Fas III
Inaktiverat	Valneva	100	Kliniska tester – Fas III

MHRA, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (sv. brittiska läkemedelsverket)

Fem av avtalen ovan uppges uppgå till ett värde om 33,6 miljarder SEK för cirka 270 miljoner doser (inklusive förskottsbetalningar på cirka 10,6 miljarder SEK riktade mot produktion och kliniska studier). I det fall vaccinerna ej godkänns av MHRA erbjuder ett av dessa fem kontrakt full återbetalning av förskottsbeloppet, två erbjuder återbetalning av delar av förskottsbeloppet, och två innehåller inga möjligheter för återbetalning. Ytterligare två av avtalen ovan är icke-bindande. Information om avtalet med CureVac, som blev klart i februari 2021, har ej gått att finna.

- Offentlig finansiering: 33,6 miljarder SEK (2020)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad. Har (förköps)avtalen ingåtts på marknadsmässiga villkor efter en offentlig upphandling uppkommer typiskt sett ingen statsstödsproblematik.

Oxford Biomedica – produktion av Oxford/AstraZenecas vaccin

Oxford Biomedica är ett cell- och genterapi företag med kommersiell tillverkning av virala vektorer (främst lentivirus). Deras nya kommersiella produktionsanläggning Oxbox i Oxford sattes i drift i maj 2020 och består av totalt sex GMP-produktionslinjer; fyra för produktion av virusvektorer samt två för fill & finish.

I maj 2020 annonserade Oxford Biomedica och AstraZeneca att bolagen ingått ett ettårigt avtal där Oxford Biomedica skulle tillverka det AstraZenecas covid-19-vaccin vid sin anläggning med en produktionskapacitet om upp till 200L. I september samma år tillkännagav bolagen en förlängning av det ettåriga avtalet med ytterligare 18 månader (samt en möjlig förlängning på 18 månader till). Samarbetet kan då sträcka sig in till 2022 eller 2023 med en produktionskapacitet om upp till 1000L.

Som nämndes i stycket om VMIC ovan, tecknade Oxford Biomedica i juni 2020 ett samarbetsavtal med VMIC för tillhandahållandet av utrustning till två av de nya produktionslinjerna (1000L-skala), för möjliggöra tillverkning av virusvektorbaserade vacciner, med ett första fokus på ett AstraZenecas covid-19 vaccin. Detta skedde med stöd från den brittiska regeringen på cirka 100 miljoner SEK.

Den brittiska regeringen finansierade vidare utrustning för cirka 450 miljoner SEK för Oxbox och verksamheten godkändes för vaccinproduktion oktober 2020.

- Offentlig finansiering: cirka 450 miljoner SEK (2020)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

Wockhardt – investering i anläggning för fill & finish

Som en del av den brittiska regeringens arbete att accelerera vaccinproduktionen i Storbritannien slöt landet i augusti år 2020 ett avtal med det indiska läkemedels- och bioteknikbolaget Wockhardts för tillhandahållandet av fill & finish-tjänster för upp till 100 miljoner doser av Oxford/AstraZenecas covid-19-vaccin. Wockhardt är en av Storbritanniens största leverantörer av läkemedel som insulin, diamorfin och hepariner till landets nationella hälso- och sjukvårdssystem National Health Service. Produktionen kommer att utföras av CP Pharmaceuticals, ett dotterbolag till Wockhardt baserat i Wrexham, Wales, vars anläggning har en årlig produktionskapacitet på cirka 300 miljoner doser.

- Offentlig finansiering: summa ej specificerad (2020)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

Cell and Gene Therapy Catapult Manufacturing Innovation Centre (CGMIC) – Investering i modern vaccinproduktionsanläggning

Cell and Gene Therapy Catapult Manufacturing Innovation Centre (CGMIC) grundades 2012 som ett oberoende kompetenscentrum för att främja tillväxten i den brittiska cell- och geneterapiindustrin genom att överbrygga klyftan mellan akademisk forskning och fullskalig kommersialisering.

Den brittiska regeringen investerade under 2020 cirka 1,5 miljarder SEK i CGMIC för att påskynda massproduktionen av ett covid-19-vaccin. Investeringen avser användas till en uppgradering av en befintlig produktionsanläggning i Essex, England. Anläggningen beräknas stå

klar december 2021 och förväntas ha en produktionskapacitet på 70 miljoner doser inom de första sex månaderna från driftstart. Enligt den brittiska regeringen kommer detta center vara avgörande för att säkra Storbritanniens långsiktiga vaccinproduktionskapacitet och därmed landets förmåga att reagera på framtida pandemier. Regeringen har kommunicerat en vilja att samarbeta med industriaktörer, CDMO:er och vaccinutvecklare för att gemensamt besluta kring hur bäst stötta fortsatt tillväxt för den brittiska cell- och genterapibranschen.

- Offentlig finansiering: cirka 1,5 miljarder SEK (2020)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

Investering för att utbilda arbetskraft i produktion av vaccin

Den brittiska regeringen har investerat 55 miljoner SEK för att etablera nätverket ATSTN (Advanced Therapy Skills Training Network) under koordinering av Cell and Gene Therapy Catapult. Syftet med ATSTN är att erbjuda utbildningar i produktion av vaccin och avancerade terapier för att säkerställa att Storbritannien har kompetent och erfaren arbetskraft inom området. Satsningen sker i samarbete med industrin och fokuserar på kompetensutveckling, tekniköverföringsförmåga och innovation, med initialt fokus på utbildning i t.ex. GMP, processutveckling och bioprosessteknik. Syftet är också att bidra till att upprätthålla brittisk beredskap och motståndskraft vid potentiella framtida pandemier samt att säkerställa Storbritanniens position inom global vaccinproduktion.

- Offentlig finansiering: cirka 55 miljoner SEK (2020)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

Nytt kompetenscentrum för mRNA-vaccintillverkning

Den brittiska regeringen har investerat cirka 100 miljoner SEK i det brittiska teknik- och innovationscentret Centre for Process Innovation (CPI) i Darlington, England, för att skapa ett nytt kompetenscentrum för mRNA-vaccintillverkning med utrustning för syntes, rening och formulering. Till grund för investeringen låg CPI:s kunskap inom tillverkningsprocesser för biologiska läkemedel samt nanopartiklars inkapsling och formulering. Finansieringen avser också uppgradera CPI:s National Biologics Manufacturing Center i Darlington till GMP-standard, vilket innebär att anläggningen kommer kunna producera olika läkemedel och vacciner, inklusive mRNA-vacciner.

- Offentlig finansiering: cirka 100 miljoner SEK (2020)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

Valneva – Investering i utökandet av kapacitet av produktionsanläggning

Den brittiska regeringen har i två omgångar investerat en okänd summa i Valnevas produktionsanläggning i Livingston, Skottland för att uppgradera och utöka anläggningens produktionskapacitet. Syftet med investeringen är att stärka Storbritanniens pandemiberedskap och investeringen i produktionsanläggningen kommer ge den brittiska regeringen 100 miljoner doser av Valnevas vaccin mot covid-19 som för närvarande genomgår klinisk prövning. Investeringen avser även att samfinansiera kliniska studier. Om vaccinet godkänns kommer anläggningen ha kapacitet att producera upp till 250 miljoner doser årligen för leverans till hela Storbritannien och runt om i världen.

- Offentlig finansiering: summa ej specificerad (2020 & 2021)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

6.4.3 Frankrike

Introduktion

Frankrikes totala vaccinationsproduktion sysselsätter över 6 000 personer fördelade på huvudsakligen åtta produktionsanläggningar. Vaccinproduktionen sker i privat regi med 85 % av landets vaccinproduktion avsedd för export.

Den största aktören på området är det franska läkemedelsbolaget Sanofi vars produktionscentra för vaccin mot säsong- och pandemisk influensa i Val-de-Reuil, Normandie, har en produktionskapacitet på 140 miljoner doser per år. Anläggningen är även världens största med avseende på produktionskapacitet för det inaktiverade poliovaccinet (IPV). Bolaget annonserade i februari 2021 att det kommer att producera Johnson & Johnsons-vaccinkandidat vid sin anläggning i Marcy-l'Étoile, Lyon.

Mellan åren 2008 och 2018 investerade den franska regeringen totalt motsvarande 20 miljarder SEK för att stötta vaccinproduktion i landets fyra största anläggningar. Deras produktionskapacitet täcker majoriteten av det inhemska behovet av vacciner för det nationella vaccinationsprogrammet. Mellan 2018 till 2020 har flertalet offentliga insatser för att stärka vaccinproduktion i landet kring pandemiberedskap har genomförts.

Identifierade satsningar i landet mellan 2018–2020

Vaxinano – produktionsutveckling av en influensavaccinkandidat

Bioteknikföretaget Vaxinano utvecklar nasalt administrerade vacciner baserade på nanopartiklar utan adjuvans. Under år 2018 erhöll bolaget ett lån på cirka 5 miljoner SEK från

den offentligt ägda investeringsbanken BpiFrance (Banque Publique d'Investissement). Dessa medel avsattes för att producera doser för fortsatta prekliniska försök.

- Offentlig finansiering: cirka 5 miljoner SEK (2018)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

Upphandling av covid-19-vaccin

Frankrike deltog i EU-kommissionens upphandling (detaljerad i stycke 6.4.1). I tillägg till detta har landet slutit bilaterala avtal om att köpa 20 miljoner doser mRNA-vaccin av Pfizer/BioNTech och 300 miljoner doser virusvektorvaccin av AstraZeneca.

- Offentlig finansiering: ej specificerad (2020)
- Grund för statsstöd: Statsstödsregelverket blir normalt inte tillämpligt där produktionen har upphandlats.

Valneva –sen klinisk utveckling och produktion av vaccin mot chikungunya

Med stöd av EU:s Horizon 2020-program beviljade CEPI 195 miljoner SEK i kapitaltillskott till Valneva för sen kliniska utvecklingen och produktionen av sitt vaccin (VLA1553) mot chikungunya-viruset (som ger liknande symptom som denguefeber). Valneva kommer att lagerhålla vaccinkandidaten och arbeta med att överföra produktionen, utöver den aktiva substansen, till partners i låg- och medelinkomstländer för en bättre tillgång till vaccinet i dessa länder.

- Offentlig finansiering: cirka 195 miljoner SEK (2020)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

Nödfond för att stödja både FoU och produktionskapaciteten för covid-19-vacciner

I mars 2020 avsatte den franska regeringen en första nödfond på cirka 500 miljoner SEK för att stödja FoU samt produktionskapaciteten för covid-19-vacciner. De offentliga medel som går in i satsningarna ovan varierar mycket från projekt till projekt, samt hur medlen fördelats på FoU och/eller produktion inom dessa projekt.

- Offentlig finansiering: cirka 500 miljoner SEK (2020)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

Flera företag –finansiering av vaccin och läkemedel relaterat till covid-19

I juni år 2020 investerade franska regeringen motsvarande 2 miljarder SEK genom sitt investeringsprogram PIA (fr. Program d'Investissement d'Avenir) med syfte att dels stödja produktionskapaciteten för vacciner och läkemedel (1,2 miljarder SEK) samt dels stödja kliniska studier för covid-19-vaccinkandidater som nu befinner sig i fas I, II och III (800 miljoner SEK).

Cirka 52 miljoner SEK dessa medel har gått till bioteknikföretaget OSE ImmunoTherapeutics för klinisk utvecklingen av deras covid-19-vaccin (CoVepiT). Medlen avser finansiera fas I-II kliniska studier för att bedöma säkerheten och immunogeniciteten hos CoVepiT; studierna planeras till första kvartalet 2021.

- Offentlig finansiering: cirka 2 miljarder SEK (2020)
- Grund för statsstöd: Anmäld till EU-kommissionen (godkänd)

Flera företag – produktion av vaccin och läkemedel

I februari år 2021 inledde den franska regeringen en anbudsinfordran för att identifiera projekt där det offentliga kunde gå in med finansiering, huvudsakligen genom lån. Den typ av produkter som är relevant för att få stöd inkluderar:

- Covid-19-relaterade läkemedel (vaccin och terapier) inkl. aktiva ingredienser, råvaror, förpackningar och förbrukningsvaror
- In vitro diagnostisk inkl. reagens, förbrukningsvaror och utrustning
- Medicinsk utrustning för vård av covid-19 patienter

Projekt som är berättigade att få stöd omfattar etablering av nya produktionsenheter för vacciner, investeringar i befintliga produktionsenheter för att öka och modernisera produktionskapacitet eller göra dessa mer produktiva och mer flexibla, samt utveckling och implementering av innovativa tekniska processer i industriell skala. Den totala budgeten motsvarar totalt 3 miljarder SEK och ansökningsförfarandet stängs juni 2021. Ingen information har kommunicerats om hur dessa medel kommer att fördelas.

- Offentlig finansiering: cirka 3 miljarder SEK (2020)
- Grund för statsstöd: Anmäld till EU-kommissionen (godkänd)

OSIVAX – FoU samt produktion av vaccin mot bl.a. covid-19

Bioteknikföretaget OSIVAX har erhållit en finansiering på cirka 176 miljoner SEK från Europeiska innovationsrådet (European Innovation Council, EIC) samt ytterligare cirka 153 miljoner SEK från BpiFrance. Dessa finansieringar avser möjliggöra FoU samt produktion av vacciner som skyddar mot nuvarande och framtida influensa- och coronavirusutbrott, samt till att finansiera kliniska prövningar av dessa vacciner. Därigenom avser finansierarna stärka den nationella kapaciteten för forskning om terapeutiska lösningar, stärka den nationella produktionskapaciteten samt att bygga motståndskraft på europeisk nivå mot storskaliga hälsokriser. Mer specifikt ska finansieringen användas för att stödja kliniska prövningar (fas IIa/b) av deras influensavaccinkandidat (OVX836) samt för att stödja både preklinisk och kliniska utveckling av företagets bredspektrum-vaccin som ska skydda mot alla coronavirus-stammar. Det sistnämnda ska testas i klinisk fas I-studie under andra kvartalet år 2021.

- Offentlig finansiering: cirka cirka 325 miljoner SEK (2021)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

Utökning av produktionskapaciteten för covid-19-vacciner

I februari 2021 annonserade den franska regeringen att tre franska företag kommer att påbörja och/eller utöka produktion av olika covid-19-vacciner. Dessa är:

- Delpharm: fill&finish av Pfizer/BioNTech-vaccinet vid sin anläggning i Saint Remy, Centre-Val de Loire
- Recipharm: fill&finish av Moderna-vaccinet vid sin anläggning i Monts, Centre-Val de Loire
- Fareva: steril produktion och fill&finish för CureVac-vaccinet vid sin anläggning i Val-de-Reuil, Normandie

Ursprungligen ingick även Sanofi som en fjärde anläggning i Vitry-sur-Seine, Île-de-France, där Sanofi avsågs producera sitt eget vaccin. Bolaget har dock sedan dess avslutat utvecklingen av det vaccinet.

- Offentlig finansiering: ej specificerad (2021)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

6.4.4 Tyskland

Introduktion

Tyskland har en betydande vaccinproduktionskapacitet med för närvarande 20 produktionsanläggningar som under pandemin används för produktion av covid-19-vaccin.

Flertal offentligt finansierade insatser för att stärka vaccinproduktion i landet kring pandemi-beredskap har identifierats i Tyskland, främst med finansiering i form av kapitaltillskott och i samarbete med privata aktörer. De insatser som identifierats har främst rört produktion, även om viss kringindustri också varit föremål för stöd genom Tysklands federala reglering om forsknings-, utvecklings- och investeringsstöd.

Identifierade satsningar i landet mellan 2018–2020

CEPI – Vaccinutveckling och produktion vid pandemiutbrott

Mellan 2017 och 2021 tillhandahöll det tyska förbundsministeriet för utbildning och forskning (Bundesministerium für Bildung und Forschung, BMBF) cirka 900 miljoner SEK i finansiering till CEPI. Till följd av covid-19-pandemin har tyska staten under 2020 tillhandahållit ytterligare finansiering på cirka 1,5 miljarder SEK. En tredje finansieringsrunda har utlovats av tyska staten, dock utan att någon summa gått att identifiera.

- Offentlig finansiering: cirka 2,4 miljarder SEK (2017–2021)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

Upphandling av covid-19-vaccin

Tyskland deltog i EU-kommissionens upphandling (detaljerad i stycke 6.4.1). I tillägg till detta har landet slutit bilaterala avtal om att köpa 30 miljoner doser mRNA-vaccin av Pfizer/BioNTech och 20 miljoner doser mRNA-vaccin av CureVac.

- Offentlig finansiering: ej specificerad (2020)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad. Har (förköps)avtalen ingåtts på marknadsmässiga villkor efter en offentlig upphandling uppkommer typiskt sett ingen statsstödsproblematik.

Särskilt program för att påskynda FoU av covid-19-vacciner

Det tyska förbundsministeriet för utbildning och forskning BMBF har inlett ett särskilt program för att påskynda FoU av covid-19-vacciner. Målet är att utveckla ett effektivt vaccin till slutet av 2021 och säkerställa den kapacitet som krävs för produktion av detta. BMBF strävar efter att avsätta ungefär en tredjedel av medlen för produktionskapacitet.

Programmet kommer att finansiera tre företag inom den forskningsbaserade läkemedels- och bioteknikindustrin i Tyskland med ett totalt belopp på cirka 7,4 miljarder SEK. Finansieringen är avsedd att möjliggöra för dessa företag att bredda sina projekt, förkorta tiden till marknad, samt stötta dem i att expandera sin produktionskapacitet. De tre företag som tagit del av finansieringen är:

- BioNTech: cirka 3,8 miljarder SEK för att accelerera utveckling och leverans av sitt covid-19-vaccin (erhållen finansiering september 2020)
- CureVac: cirka 2,5 miljarder SEK för utveckling, testning och produktion av sitt covid-19-vaccin (erhållen finansiering september 2020)
- IDT Biologics: cirka 1,1 miljarder för utveckling av ett virusvektorvaccin (MSarsCoV2) (erhållen finansiering oktober 2020)
- Offentlig finansiering: cirka 7,4 miljarder SEK (2020)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

Federal reglering om forsknings-, utvecklings- och investeringsstöd

Inom ramen för det tillfälliga ramverket för statliga stödåtgärder till stöd för ekonomin under det pågående utbrottet av covid-19 (se stycke 6.6.1), beslutade den tyska regeringen att inrätta en ny federal reglering om forsknings-, utvecklings- och investeringsstöd (Bundesregelung Forschungs-, Entwicklungs- und Investitionsbeihilfen). Tyska myndigheter kan genom detta undantag bevilja investeringsstöd för inrättande eller utvidgning av infrastrukturer för att utveckla, testa och skala upp produkter som berörs av covid-19, fram till att dessa kommersialiserats. Offentligt stöd kan då uppgå till 75% av investeringsvärdet. De produkter som är relevanta för finansiering är:

- Covid-19 läkemedel (vacciner och terapier) inkl. aktiva farmaceutiska ingredienser och råvaror

- Medicintekniska produkter och medicinsk utrustning inkl. råvaror och grundmaterial
- Desinfektionsmedel inkl. råvaror
- Instrument för datainsamling/bearbetning

Detta investeringsstöd är tillgängligt för samtliga företag, oavsett storlek och industri. Vidare finns ingen begränsning av bidrag i enskilda fall, utan begränsningen består endast av budgettotalen på cirka 51 miljarder SEK.

- Offentlig finansiering: cirka 51 miljarder SEK (2020)
- Grund för statsstöd: Anmäld till EU-kommissionen (godkänd)

Arbetsgrupp att övervaka och hantera vaccinproduktionsverksamheten mot covid-19

I februari 2021 meddelade den tyska regeringen inrättandet av en särskild arbetsgrupp med syfte att övervaka och hantera vaccinproduktionsverksamheten mot covid-19, inklusive att motverka eventuella flaskhalsar i produktionen. Detta ska ske i samarbete med berörda företag och avser hela värdekedjan, från råvaruanskaffning till produktion och fill & finish, inklusive nödvändiga kringprodukter. Arbetsgruppen har tre huvudsakliga målsättningar:

- På kort sikt stödja produktionsprocesserna för att tillhandahålla nödvändiga vaccindoser till alla vaccinberedda medborgare enligt nuvarande vaccinationsplan
- På medellång sikt stödja inrättandet av en tillräcklig industristruktur för att förse befolkningen i Tyskland med mRNA- och virusvektorvacciner
- På medellång sikt säkerställa det industripolitiska målet att bredda och säkra Tysklands ställning som forsknings- och produktionsplats i EU för produktion av vacciner med ny teknik som mRNA-teknik

Arbetsgruppen ska även utgöra primär kontaktpunkt in mot regeringen för vaccinindustrin och för EU.

- Offentlig finansiering: ej specificerad (2021)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

6.4.5 Schweiz

Introduktion

Enligt landets hälsodepartement, Federal Office of Public Health (FOPH), finns ingen rättslig grund i Schweiz för att investera i inhemsk vaccinproduktion. Istället finansieras all vaccinproduktion i Schweiz uteslutande av privata aktörer.

Landet har flera betydande vaccinproducerande aktörer. Ett exempel på detta är det schweiziska läkemedelsföretaget Lonza Group som tillverkar drug substance till Modernas covid-19-vaccin. Lonza Group bygger även på uppdrag av Moderna fyra vaccinproduktionsanläggningar. Tre av dessa anläggningarna byggs i Visp, Schweiz, och den fjärde anläggningen byggs i USA. Tillsammans beräknas de fyra produktionsanläggningarna producera 400 miljoner doser vaccin årligen.

Två undantag från ovan strategi, att förlita sig på den privata marknaden, har identifierats. Dessa är den upphandling landet gjort av covid-19-vaccin samt den schweiziska regeringens donation till Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) på cirka 93 miljoner SEK i april 2020.

Identifierade satsningar i landet mellan 2018–2020

Upphandling av covid-19-vaccin

Den schweiziska regeringen har under covid-19-pandemin arbetat efter en riskminimeringsstrategi där landet investerat i förköpsavtal i olika typer av covid-19-vaccin. För en sammanställning av de vaccin Schweiz har upphandlat och på så vis bidragit till företagets finansiering, se Tabell 6. Kostnader för inköp beräknas i dagsläget ha uppgått till cirka 7,4 miljarder SEK.

Tabell 6. Sammanställning av de vaccin Schweiz bidragit till finansiellt genom uppköp av doser

Vaccintyp	Vaccintillverkare	Antal doser uppköpta	Godkänt av Swissmedic
Virusvektorvaccin (adenovirus)	Oxford/AstraZeneca	5,3 miljoner	Ej godkänt
mRNA	Pfizer/BioNTech	6 miljoner	Godkänt
	Moderna	13,5 miljoner	Godkänt
	CureVac	5 miljoner	Kliniska tester – Fas III
Rekombinant protein	Novavax	6 miljoner	Kliniska tester – Fas III

Swissmedic, schweiziska läkemedelsverket

- Offentlig finansiering: ej specificerad (2020)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad. Har (förköps)avtalen ingåtts på marknadsmässiga villkor efter en offentlig upphandling uppkommer typiskt sett ingen statsstödsproblematik.

CEPI – Vaccinutveckling och produktion vid pandemiutbrott

Den schweiziska regeringen donerade i april 2020 cirka 93 miljoner SEK till The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)

- Offentlig finansiering: cirka 93 miljoner SEK (2020)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

6.4.6 Danmark

Introduktion

Danska staten hade fram till år 2016 egen vaccinproduktion genom den statliga vaccinproducenten Statens Seruminstitut (SSI), vilket då såldes till det danska läkemedelsbolaget AJ Vaccines. AJ Vaccines är tillsammans med Bavarian Nordic de enda bolagen med vaccinproduktion i Danmark. AJ Vaccines tillverkar vaccin mot difteri, kikhosta, tetanus, tuberkulos och polio, och Bavarian Nordic tillverkar vaccin mot smittkoppor. Vidare har det globala CDMO-bolaget Fujifilm Diosynth Biotechnologies produktionskapacitet för virusvektorvaccin vis sin anläggning i Hilleröd, Region Hovedstaden.

Till följd av covid-19-pandemin har regeringen en uttalad ambition att initiera beredskapsproduktion av vaccin i samarbete med privata aktörer, andra stater och på EU-nivå. Inga sådana initiativ eller andra investeringar med offentliga medel har dock initierats i dagsläget.

Två undantag från ovan strategi, att förlita sig på den privata marknaden, har identifierats. Dessa är den upphandling landet gjort av covid-19-vaccin genom EU, samt den danska regeringens donation till Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) på cirka 13,5 miljoner SEK i april 2020.

Identifierade satsningar i landet mellan 2018–2020

Upphandling av covid-19-vaccin

Danmark deltog i EU-kommissionens upphandling av covid-19-vaccin (detaljerad i stycke 6.4.1).

- Offentlig finansiering: ej specificerad (2020)
- Grund för statsstöd: Statsstödsregelverket blir normalt inte tillämpligt där produktionen har upphandlats.

CEPI – Vaccinutveckling och produktion vid pandemiutbrott

Den danska regeringen donerade år 2020 cirka 13,5 miljoner SEK till The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)

- Offentlig finansiering: cirka 13,5 miljoner SEK (2020)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

6.4.7 Nederländerna

Introduktion

Flera multinationella företag, såsom Janssen, del av Johnson & Johnson, MedImmune Pharma B.V. (ett dotterbolag till AstraZeneca) och Bilthoven Biologicals (ett dotterbolag till Serum Institute of India) har tillverkning av vaccin i Nederländerna. Den enda nederländska privata aktör som identifierats i landet är CDMO:n HALIX. Företaget fokuserar på utveckling och kommersialisering av biologiska läkemedel (virala vektorer) som möjliggör behandling och förebyggande av livshotande tillstånd som cancer, covid-19, influensa och andra infektionssjukdomar.

Fram till år 2011 hade Nederländerna egen offentlig vaccinproduktion genom vaccininstitutet Netherlands Vaccine Institute (NVI). NVI tillverkade som mest cirka sex miljoner vaccindoser årligen för det nederländska nationella vaccinationsprogrammet, inklusive tre miljoner doser influensavaccin. År 2011 beslutade den nederländska regeringen att privatisera vaccinproduktionen med antagandet att den privata marknaden förmådde producera vaccin till ett relativt billigare pris än NVI. NVIs vaccinproduktion såldes då till Serum Institute of India och döptes till Bilthoven Biologicals. Produktionen ligger idag kvar i Nederländerna. Utvecklingen av vaccin som tidigare fanns i NVI behölls dock i statlig ägo genom bolaget Intravacc.

2018 annonserade regeringen att den ville privatisera även Intravacc samt att bolaget skulle börsnoteras inför en framtida försäljning. Som en del av privatiseringen av Intravacc avsåg den nederländska regeringen dock först omvandla organisationen från att bara fokusera på utveckling till att bli en CDMO av vaccin. Till följd av detta annonserade 2019 regeringen tillsammans med Intravacc byggandet av en pilotproduktionsanläggning vid Utrecht Science Park, Bilthoven, Utrecht.

Efter covid-19-pandemins utbrott annonserade regeringen att privatiseringen av Intravacc skjutits på framtiden. Avsikten att privatisera Intravacc ligger dock kvar och bolaget ska förbli i offentlig ägo till som längst 2022. En framtida försäljning kommer dock nu att komma med vissa förbehåll. Den nederländska regeringen har aviserat att en framtida avyttring av Intravacc bör ske med garantier för att den nederländska regeringen vid eventuella nya pandemiutbrott ska få förtur till Intravaccs tillverkningsanläggningar för att kunna producera vaccin för den nederländska befolkningen. I gengäld kommer den nederländska regeringen fortsätta finansiera statliga projekt som pågår vid avyttringen, samt även erlagga en löpande underhållsavgift till köparen för att säkra tillgång till produktionsanläggningen vid eventuella nya pandemiutbrott.

Fortsatt med avsikten att förvandla Intravacc till ett CDMO inför försäljning, samt med ett uttalat mål att minska Nederländernas beroende av utländsk vaccinproduktion vid framtida pandemier, tillkännagav i februari 2021 ett konsortium under ledning av Intravacc att skapandet av en multifunktionell vaccinproduktionsanläggning (Multi Purpose Vaccine Production Plant, MPVPP), påbörjats, även den i Bilthoven, Utrecht.

Identifierade satsningar i landet mellan 2018–2020

Investering i en modern pilotproduktionsanläggning för vaccin

År 2019 annonserade det holländska ministeriet för hälsa, välfärd och sport, tillsammans med Intravacc, byggandet av en pilotproduktionsanläggning vid Utrecht Science Park i Bilthoven. Anläggningen, som förväntas tas i drift under andra kvartalet 2021 är utrustad för GMP-produktion av vaccin för kliniska fas I och II studier.

- Offentlig finansiering: ej specificerad (2019)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

Upphandling av covid-19-vaccin

Nederländerna deltog i EU-kommissionens upphandling (detaljerad i stycke 6.4.1). I tillägg till detta uppger landet slutit bilaterala avtal om att köpa ytterligare 20 miljoner doser vaccin. Vilka dessa utgör har ej gått att identifiera.

- Offentlig finansiering: ej specificerad (2020)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad. Har (förköps)avtalen ingåtts på marknadsmässiga villkor efter en offentlig upphandling uppkommer typiskt sett ingen statsstödsproblematik.

CEPI – Vaccinutveckling och produktion vid pandemiutbrott

Den nederländska regeringen donerade år 2020 donerat cirka 500 miljoner SEK till Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI). Donationerna avser påskynda utvecklingen av ett vaccin mot covid-19.

- Offentlig finansiering: cirka 500 miljoner SEK (2020)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

Investering i multifunktionell vaccinproduktionsanläggning

I februari 2021 tillkännagav ett konsortium under ledning av Intravacc och bestående av Bilthoven Biologicals, Poonawalla Science Park, Utrecht Science Park och Alt Foundation, att utvecklingen av en så kallad konceptuell processdesign av en multifunktionell vaccinproduktionsanläggning (Multi Purpose Vaccine Production Plant, MPVPP) påbörjats vid Utrecht Science Park i Bilthoven.

Syftet med anläggningen är stärka landets pandemiberedskap och anläggningen ska vid behov snabbt kunna producera vaccindoser för hela Nederländernas befolkning. Vid icke-pandemitider kommer anläggningen att vara tillgänglig för produktion av Intravaccs och andra företags vacciner. Anläggningen kommer att ha en målkapacitet på mellan 40 och 200 miljoner doser per år, ha möjlighet till att använda flera olika vaccinteknologier samt möjliggöra både formulering och produktion av vacciner, samt fill & finish.

- Offentlig finansiering: summa okänd (2021)
- Grund för statsstöd: Ingen anmälan av statsstöd till EU-kommissionen identifierad

InnoGenerics – Läkemedel relevanta för covid-19

I november 2020 tillkännagavs att den nederländska regeringen beviljat ett lån på cirka 65 miljoner SEK till det nederländska CDMO-bolaget InnoGenerics med syfte att stödja produktionen av generiska läkemedel under covid-19-pandemin. Lånet avser säkerställa tillräcklig likviditet för att återuppta, underhålla och expandera bolagets generiska läkemedelsproduktion vid företagets anläggning i Leiden.

- Offentlig finansiering: cirka 65 miljoner SEK (2021)
- Grund för statsstöd: Anmäld till Europeiska kommissionen (godkänd)

6.5 Sammanfattning och slutsats – internationella satsningar

Av de identifierade satsningarna kan slutsatsen dras att de undersökta länderna generellt, undantaget Storbritannien, inte gjort några betydande insatser för att stärka vaccinproduktion kring pandemiberedskap innan 2020 och covid-19-pandemin. Det är därför också svårt att i nuläget dra några slutsatser avseende effekterna av de insatser som genomförts. Tre olika strategier kan dock skönjas avseende hur länder valt att agera kring förstärkning av vaccinproduktion för nationell pandemiberedskap:

- Förlitan till privata marknadskrafter, utan statlig insats (Danmark och Schweiz)
- Främst förlitan till privata marknadskrafter, med viss statlig insats (Frankrike, Nederländerna och Tyskland)
- Aktiv statlig insats (Storbritannien)

6.5.1 Förlitan till privata marknadskrafter, utan statlig insats

Danmark och Schweiz har båda valt att förlita sig på privata marknadskrafter. Danmark har tidigare haft offentlig produktion som landet valt att avyttra med antagandet om att privata aktörer kan hantera vaccinproduktion på ett mer effektivt sätt än offentliga aktörer. Schweiz har sedan tidigare en betydande privat läkemedelsindustri vad gäller såväl forskande läkemedelsföretag som kontraktstillverkning, vilket antas ha medfört att landet ej sett behovet av statliga insatser. Landets regering menar sig vidare sakna rättslig grund för att investera i inhemsk vaccinproduktion.

Noteras bör dock att det i ovan två fall rör sig om relativt små länder i förhållande t.ex. vis Frankrike, Storbritannien och Tyskland. Detta skulle möjligen kunna påverka vilka valmöjligheter dessa länder haft att på egen hand genomföra satsningar i den omfattning som större länder har kunnat göra. Även den gemensamma EU-upphandlingen av covid-19-vaccin som Danmark valt att delta i indikerar detta.

Utfallet av den ovan redovisade strategin är svår att bedöma. Den danska regeringens ändrade inriktning med en uttalad ambition att initiera beredskapsproduktion av vaccin skulle möjligen kunna ses som en indikation på att landet bedömt privata marknadskrafter som otillräcklig för pandemiberedskap. Detta har dock ännu inte lett till några konkreta initiativ.

6.5.2 Främst förlitan till privata marknadskrafter, med viss statlig insats

De länder som genomfört vissa statliga satsningar, Frankrike, Nederländerna och Tyskland, har valt delvis olika strategier. Majoriteten av ländernas ansträngningar kommer dock som ett svar på covid-19-pandemin och utgör därmed snarare nödsatser till redan etablerade verksamheter än långsiktiga strategiska investeringar. Undantag är bland annat Frankrikes investeringar i bolagen Vaxinano och Valneva.

Frankrike och Tyskland har skapat större nationella finansieringsprogram för att genomföra olika typer av investeringar. Frankrikes satsningar uppgår till sammanlagt 5 miljarder SEK genom sina initiativ kring finansiering av vaccin och läkemedel, bland annat som en del av PIA-programmet relaterat till covid-19. Tyskland har å sin sida genom en federal reglering om forsknings-, utvecklings- och investeringsstöd möjliggjort för flera företag att ta del av medel.

Frankrike och Tyskland har även genom större satsningar investerat i privata bolags produktion. I februari 2021 kommunicerade den franska regeringen att tre franska produktionsanläggningar kommer att påbörja och/eller utöka produktion av olika covid-19. Som en del av Tysklands särskilda program för att påskynda FoU och produktion av covid-19-vacciner har tre bolag fått ta del av totalt cirka 7,4 miljarder SEK för att möjliggöra för dessa företag att bredda sina projekt, förkorta tiden till marknad, samt stötta dem i att expandera sin produktionskapacitet. Tysklands inrättande av en särskild arbetsgrupp under regeringen som samarbetar direkt med berörda företag inom vaccinberedskapsfrågan är ytterligare exempel på hur Tyskland förlitar sig på en marknadsdriven utveckling med stöd av offentliga sektorn.

Nederländerna förefaller också främst förlita sig på privata marknadskrafter. Dock har landet valt att självt bygga av en nationell vaccinproduktionskapacitet, även om denna avses privatiseras. Landets regering har aviserat att en eventuell försäljning bör ske med garantier för att sålda tillverkningsanläggningar även fortsatt ska kunna producera vaccin för den nederländska befolkningen vid en eventuell framtida pandemi.

I vissa fall har även länderna agerat olika. I februari år 2021 inledde den franska regeringen en anbudsinfordran för att identifiera nationella projekt att finansiera (huvudsakligen genom lån). Någon liknande satsning har ej identifierats i Nederländerna eller i Tyskland.

Även formen för de insatser som gjorts för att stärka vaccinproduktion skiljer sig delvis åt mellan länderna. Den enda direkta satsning på en privat aktör som identifierats i Nederländerna utgjordes av ett lån till InnoGenerics. Frankrike har framförallt förlitat sig på lån till företag även om vissa kapitaltillskott påträffats. Tyskland å sin sida har dock främst förlitat sig på kapitaltillskott.

Avseende föremål för finansiering har de insatser som identifierats i Frankrike rört produktion, försörjningskedjan och kompetens. I Nederländerna och Tyskland har det främst handlat om produktion, även om viss kringindustri också varit föremål för stöd i Tyskland genom landets federala reglering om forsknings-, utvecklings- och investeringsstöd.

6.5.3 Aktiv statlig insats

Storbritannien utgör ett undantag bland de studerade fallen. Regeringen har, inte minst under covid-19-pandemin, genomfört betydande satsningar vilket möjligen skulle kunna härledas till landets, innan pandemiutbrottet, mycket begränsade vaccinproduktionskapacitet med endast två anläggningar för vaccinproduktion.

Till skillnad från främst Frankrike och Tyskland har Storbritannien avstått från större nationella finansieringsprogram öppet riktade mot företag för att istället träffa bilaterala överenskommelser om investeringar i specifika anläggningar, såsom Valnevas och Oxford Biomedicas. I denna del finns en likhet med hur stöttat Frankrike Vaxinano.

Den mest betydande skillnaden mellan Storbritannien och övriga länder är dock dess investeringar i VMIC och CGMIC, som båda skedde innan pandemin, även om produktionskapaciteten inte ännu då stod klar vid pandemins utbrott. Storbritannien utmärker sig här genom att, tillsammans med Nederländerna, vara de enda länderna, av de som undersökts som ej

förlitat sig på den privata sektorn för att bygga upp sin produktionskapacitet. Länderna skiljer sig dock åt med avseende på hur dessa anläggningar avses drifvas, där Nederländerna avser helt privatisera verksamheten emedan VMIC avses drivas som ett icke-vinstdrivande bolag, även om arbetet på VMIC är tänkt att ske i samarbete med akademi och små och medelstora företag (SMF). Även Storbritanniens investering i UKVN med syfte att stödja regeringen att identifiera och rikta investeringsmöjligheter för de mest lovande vaccinerna och vaccinteknologierna, samt utveckla Storbritanniens vaccinfrastruktur, är unikt bland de undersökta länderna.

Precis som för Tyskland har Storbritannien föredragit offentliga kapitaltillskott i exempelvis produktionsanläggningar samt även, inom ramen för covid-19-vaccin, tidiga köp av vaccin som ej ännu är/var godkända. De insatser som identifierats har främst rört produktion av vaccin, antingen i samråd med, eller i vissa fall i samarbete med, privata aktörer eller genom statliga satsningar såsom VMIC och CGMIC. Vidare, precis som varit fallet för Frankrike, Nederländerna och Tyskland, har satsningar skett med statliga medel, dock har regeringen tagit ett betydligt större eget ansvar och endast i vissa fall samarbetat med privata aktörer. Som för de övriga länderna har det ej gått att skönja något mönster avseende vilka vaccintyper som Storbritannien valt att finansiera utan dessa har skiljt sig åt. Även om VMIC kommer att fokusera på tillverkning av bl.a. virusvektorvaccin är CGMIC tänkt att vara flexibel med avseende på vilka vaccintyper det ska vara möjligt att producera.

6.6 Offentlig finansiering och statsstöd

Vid finansiering med medel från det offentliga måste statsstödsregelverket beaktas. Kortfattat innebär statsstöd att det offentliga stödjer en ekonomisk verksamhet med offentliga medel och det resulterar i att mottagaren får en fördel gentemot andra aktörer på marknaden. Åtgärden måste också ha en potentiell påverkan på konkurrensen och på handeln mellan EU:s medlemsstater. Med det offentliga avses staten, kommuner eller regioner men även bolag och andra associationer som kontrolleras av dessa aktörer. För en mer utförlig beskrivning, se Bilaga 3 Statsstödsregelverket.

Att ge statsstöd kan med ett positivt inriktat synsätt beskrivas som reglerat snarare än som förbjudet. Statsstöd får enbart ges efter godkännande av EU-kommissionen eller om det utformas i enlighet med någon undantagsbestämmelse. Undantagsbestämmelser som kan vara relevanta i kontexten av denna utredning inkluderar Gruppundantagsförordningen (General Block Exemption Regulation, GBER), rambestämmelserna för statligt stöd till FoUI, samt möjligen regelverket om ersättning för tjänster av allmänt ekonomiskt intresse. Det

finns även kommissionens förordning om stöd av mindre betydelse (de minimis-stöd) som innebär att stöd av mindre betydelse (d.v.s. lågt stödbelopp) inte innebär statsstöd.

För statsstöd som kommissionen måste godkänna finns i de flesta fall riktlinjer/ramverk med information om hur statsstöd inom ett visst område ska vara utformat, för att det ska kunna godkännas av kommissionen. Processen för notifiering till EU-kommissionen för godkännande samt relevanta möjliga undantagsbestämmelser som kan åberopas beskrivs i följande stycken.

För samtliga inkluderade satsningar med någon form av offentlig finansiering i de utvalda sex länderna har sökningar gjorts för att identifiera statsstödsmissig grund för satsning. I EU-kommissionens allmänna databas för statsstöd⁴⁷ återfanns dock bara ett fåtal av de kartlagda satsningarna som notifierade och godkända. För flertalet satsningar har ingen specifik notifiering kunnat identifierats, vilket skulle kunna bero på någon av följande anledningar:

- Satsningen är del i ett större program som har notifierats till EU-kommissionen och där den identifierade satsningen ingår men inte beskrivs i detalj. Detta skulle t.ex. kunna vara en nödfond eller en nationell satsning på en viss industriell sektor.
- Satsningen är del av ett program som inte kräver notifiering. Detta kan t.ex. vara lånefinansiering av offentligt ägd finansiär som agerar på kommersiella grunder.
- Satsningen har åberopat någon av de undantagsbestämmelser som är kopplade till statsstöd, se nedan.

6.6.1 Statsstöd efter notifiering och godkännande från EU-kommissionen

För att få statsstöd godkänt måste det tänkta stödet anmälas ("notifieras") av medlemsstaten till EU-kommissionen och granskas i en fastställd ordning. Det praktiska förfarandet vid notifiering regleras i förordningen om genomförandebestämmelser för artikel 108 i fördraget om Europeiska unionens funktionssätt (EUF) (Rådets förordning (EU) 2015/1589).⁴⁸

⁴⁷ https://ec.europa.eu/competition/elojade/isef/index.cfm?clear=1&policy_area_id=3

⁴⁸ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:32015R1589>

En anmälan om stöd utlöser en preliminär granskning från Kommissionen. Från det att en komplett anmälan har mottagits har kommissionen därefter en handläggningstid om två månader. Den preliminära undersökningen kan resultera i tre olika beslut:

- Den aviserade aktiviteten utgör inget statsstöd i EU-rättslig mening
- Den aviserade aktiviteten utgör visserligen statsstöd men kan godkännas
- Anmälan väcker allvarliga tvivel om huruvida det tänkta stödet är förenligt med statsstödsregelverket vilket måste utredas i ett formellt granskningsförfarande

Det formella granskningsförfarandet genererar en preliminär bedömning som delges den anmälade staten för yttrande samt publiceras i EU:s officiella tidning (EUT) med inbjudan till andra medlemsstater och övriga intressenter att lämna synpunkter. När handläggningen av det formella granskningsförfarandet avslutats (här saknas en reglerad tidsgräns) kan ett beviljande av stödet komma att förenas med villkor, beviljas utan villkor eller avslås. Det är inte ovanligt att anmälningar som leder till ett formellt granskningsförfarande sedermera återkallas.

För vissa kategorier av stöd finns även ett förenklat granskningsförfarande.

För att ge större möjligheter för kommissionen att godkänna statsstöd med anledning av den pågående pandemin, beslutade kommissionen den 19 mars 2020 om tillfälliga statsstödsregler (Tillfälligt ramverk för statliga stödåtgärder till stöd för ekonomin under det pågående utbrottet av covid-19, 2020/C 91 I/01). Efter att ha förnyats och utvidgats ett flertal gånger kan stöd i nuläget godkännas fram till den 31 december 2021⁴⁹.

Kommissionen har klargjort att medlemsstaterna får kombinera stöd upp till 200 000 euro (de minimis-stöd) med stöd som kommissionen har godkänt enligt det tillfälliga regelverket upp till 1,8 MEUR. Det innebär flexibla möjligheter att lämna statsstöd med upp till 2,0 MEUR per företag under krisen.

⁴⁹ https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/ip_21_261

Som nämndes ovan återfanns bara ett fåtal av de kartlagda satsningarna som notifierade i EU-kommissionens databas för statsstöd. I samtliga fall som det identifierats att satsningar i denna utredning notifierats till kommissionen har dessa satsningar även prövats och godkänts under det förenklade förfarandet med tillämpning av det Tillfälliga ramverket⁵⁰.

6.6.2 Gruppundantagsförordningen (GBER)

Vid mer normala förhållanden, där en offentlig satsning inte utlöses av en akut nödsituation som covid-19, försöker berörda parter finna lösningar som undviker det ofta tids- och resurskrävande anmälningsförfarandet genom att tillämpa en undantagsbestämmelse.

Den vanligaste generella undantaget från kravet att kommissionen måste godkänna stöd härrör från den så kallade Gruppundantagsförordningen (651/2014), mer känd som GBER (General Block Exemption Regulation)⁵¹. GBER skulle ha löpt ut 31 december 2020, men har förlängts med tre år.

GBER innehåller bl.a. bestämmelser för regionalstöd, stöd till SMF och deras finansiering, stöd till utbildning samt stöd till FoUI. Regelverket är detaljerat och innehåller många begränsningar, varför det behöver tillämpas med försiktighet. Kommissionen har publicerat en omfattande vägledning till GBER⁵².

6.6.3 Rambestämmelser för statligt stöd till forskning, utveckling och innovation (FoUI)

Stöd till forskningsorganisationer, t.ex. institut eller universitet, är inte statsstöd och behöver inte följa statsstödsreglerna om stödet avser FoUI och under förutsättning att verksamheten är icke-ekonomisk (se vidare Bilaga 3). I kommissionens Rambestämmelser för statligt stöd till forskning, utveckling och innovation (2014/C 198/01)⁵³ finns detaljerad information om när och hur ett sådant stöd får ges.

I inledningen till Rambestämmelserna (p 4) anges att ”det är allmänt accepterat att konkurrensutsatta marknader tenderar att åstadkomma effektiva resultat i fråga om priser, resultat och resursanvändning, om marknadsmisslyckanden föreligger. Statliga ingripanden kan dock förbättra marknadernas funktion och därmed bidra till smart och hållbar tillväxt för alla. I samband med FoUI kan marknadsmisslyckanden uppstå t.ex. därför att marknads-

⁵⁰ Jfr t.ex. anmälda stöden ärendenummer SA.57367, SA.59021, SA.57100.

⁵¹ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:02014R0651-20170710>

⁵² https://ec.europa.eu/competition/state_aid/legislation/practical_guide_gber_en.pdf

⁵³ [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014XC0627\(01\)&from=GA](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014XC0627(01)&from=GA)

aktörer vanligtvis inte tar hänsyn till de (positiva) externa effekterna för andra ekonomiska aktörer och därför bedriver FoUI-verksamhet på en alltför låg nivå ur samhällets synpunkt. På samma sätt kan FoUI-projekt lida av otillräcklig tillgång till finansiering (till följd av asymmetrisk information) eller av samordningsproblem mellan företag. Därför kan statligt stöd till FoUI vara förenligt med den inre marknaden om det kan förväntas lindra ett marknadsmisslyckande genom att främja genomförandet av ett viktigt projekt av gemensamt europeiskt intresse eller underlätta utveckling av vissa näringsverksamheter, och den snedvridning av handel och konkurrens som följer strider inte mot det gemensamma intresset.”

Rambestämmelserna anger vidare vilka FoUI-åtgärder där statligt stöd på vissa villkor kan anses vara förenligt med den inre marknaden (p 12). Dessa utgörs av:

- Stöd för FoU-projekt om den del av projektet som erhåller stöd faller inom kategorierna grundforskning och tillämpad forskning. Tillämpad forskning kan delas in i industriell forskning och experimentell utveckling. Sådant stöd är i första hand inriktat på att främja positiva externa effekter (som att sprida kunskap), men kan också avhjälpa misslyckad samordning.
- Stöd för genomförbarhetsstudier som avser FoU-projekt.
- Stöd till byggande och modernisering av forskningsinfrastrukturer. Forskningsinfrastrukturer av hög kvalitet behövs alltmer för banbrytande forskning eftersom de lockar till sig internationella begåvningar och är viktiga t.ex. för informations- och kommunikationsteknik och viktig möjliggörande teknik.
- Stöd till innovation. När det gäller SMF kan sådant innovationsstöd ges för erhållande, validering och försvar av patent och andra immateriella tillgångar, för inhyrning av högkvalificerad personal och för att införskaffa innovationsrådgivningstjänster och innovationsstödjande tjänster. För att uppmuntra stora företag att samarbeta med SMF inom processinnovation och organisationsinnovation kan stöd dessutom beviljas såväl SMF som stora företag för de kostnader som de ådrar sig.
- Stöd till innovationskluster, som syftar till att åtgärda marknadsmisslyckanden som hänger samman med samordningsproblem som hämmar utvecklingen av kluster, eller som begränsar samspelet och kunskapsflödet inom och mellan kluster. Statligt stöd skulle kunna bidra till att lösa detta problem, för det första genom att stödja investeringar i öppen och delad infrastruktur för innovationskluster och för det andra genom att under en period av högst tio år stödja verksamheten i kluster för att främja samarbete, skapande av nätverk och lärande.

6.6.4 Undantag för ersättning av tjänster av allmänt ekonomiskt intresse

Slutligen kan undantaget för stöd till så kallade tjänster av allmänt intresse aktualiseras. Tjänster av allmänt intresse är tjänster som riktar sig till medborgarna och där offentlig finansiering är nödvändig. Det kan exempelvis vara fråga om att tillhandahålla allmänna kommunikationstjänster, posttjänster, apotekstjänster i glesbygd eller andra tjänster som marknaden inte skulle erbjuda på ett sätt som tillfredsställer samhällets behov.

Statsstödsreglerna måste beaktas när sådana tjänster tillhandahålls av ett företag med finansiering med offentliga medel, men det finns också en möjlighet att lämna ersättning för allmännyttiga tjänster utan att det är fråga om statsstöd. Kriterier för när detta gäller har fastställts av EU-domstolen (sk Altmarkkriterierna)⁵⁴.

6.6.5 Den marknadsekonomiska investerarprincipen och offentlig upphandling

Det ska slutligen understrykas att ekonomiska transaktioner som genomförs på en marknad av offentliga organ (även offentliga företag) ger inte deras motparter någon fördel som sådan. Transaktionen utför inte statsstöd om de genomförs enligt normala marknadsvillkor⁵⁵. EU:s domstolar har utarbetat den ”marknadsekonomiska investerarprincipen” för att identifiera förekomsten av statligt stöd i fall av offentliga investeringar (i synnerhet kapitaltillskott). För att fastställa om ett offentligt organs investeringar utgör statligt stöd är det nödvändigt att utvärdera om, under liknande förhållanden, en privat investerare av jämförbar storlek som bedriver verksamhet under normala förhållanden i en marknadsekonomi skulle ha drivits till att göra den aktuella investeringen. I de fall en offentlig aktör tillägnat sig t.ex. en vaccinprodukt eller en produktionsanläggning för vacciner efter en offentlig upphandling, utgör ersättningen för detta enligt statsstödsregelverket inte statsstöd.

⁵⁴ <https://www.upphandlingsmyndigheten.se/statsstod/tjanster-av-allmant-intresse-sgi/altmarkkriterierna/>

⁵⁵ Jfr Kommissionens tillkännagivande om begreppet statligt stöd (2016/C 262/01), p 74.

7. Analyser

Som framgår i tidigare delar i denna rapport är att 1) produktion enligt GMP är en strikt reglerad process, 2) produktion av olika vacciner kräver olika tekniska kapabiliteter och 3) det finns möjliga synergier mellan produktion av vacciner och produktion av andra biologiska läkemedel. Det finns dock konkreta skillnader mellan produktionsprocesserna som i viss mån begränsar vilka synergier som kan uppnås inom samma anläggning.

I detta kapitel analyseras olika omställningsutmaningar som är nödvändiga att ta hänsyn till om synergier mellan produktionskapacitet- och kapabilitet och FoU av olika typer av vacciner och andra biologiska läkemedel ska skapas. Syftet med dessa analyser är att contextualisera underlaget i rapporten inför ett eventuellt nästa steg med konkreta målsättningar.

7.1 Analys kring produktionsomställning

En viktig komponent för att vidareutveckla Sveriges förmågor inom vaccinproduktion är att beakta till vilken grad befintliga anläggningar och resurser praktiskt skulle kunna ställas om och tillgängliggöras för att möta ett identifierat behov i t.ex. en pandemi eller annan kris. En stor del av de investeringar som har gjorts i företag och anläggningstillgångar internationellt under covid-19-pandemin har gjorts i syfte att anpassa befintliga anläggningar för att bemöta produktionsbehovet för de godkända vaccinerna snarare än att bygga nya anläggningar.

Det här stycket beskriver hur en GMP-produktionsanläggning, enligt beskrivning i stycke 3.3, kan ställas om för andra syften och vad en sådan omställning då skulle innebära eller om den ens är möjlig. Denna omställning kräver naturligtvis en överenskommelse kring villkoren för omställning med anläggningens ägare och tillverkningslicens för produkten som avses produceras efter omställning. Fyra övergripande omställningar ställs i fokus, vilka listas i Tabell 7. Analys kring omställning från GMP-vaccinproduktion till produktion av andra biologiska läkemedel behandlas i stycke 5.3.

Tabell 7. Översikt: analys kring produktionsomställning.

Typ av GMP-produktion	Omställning till typ av produktion	Analys	Ref
Vaccin typ A	Vaccin typ B	En möjlig omställning. Anpassning av lokaler och process, kvalificering av leverantörer, ev anpassning av utrustning. 3–6 månader beroende på typ av vaccin och krav på lokaler.	7.1.1
Vaccinkandidat för klinisk prövning	Godkänt vaccin	Liknande omställning som ovan. Mindre komplicerat om samma produkt, men uppskalning av anläggning kan innebära avsevärda kostnader och tidsåtgång.	7.1.2
GMP-produktion	FoI	Att växla mellan GMP-produktion och FoI i samma lokaler är inte att rekommendera. Att samverka i angränsade lokaler kan vara en möjlig lösning som skapar synergier.	7.1.3
DS	DP/F&F	DS och DP delarna av vaccintillverkning har stora skillnader i krav på utrustning och lokaler och placeras vanligen i olika anläggningar.	7.1.4

DP, drug product; DS, drug substance; FoI, forskning och innovation; F&F, fill & finish

7.1.1 Omställning mellan produktion av olika vaccintyper

Omställningstid från GMP-baserad produktion (drug substance) av vaccin typ A till vaccin typ B beror på eventuella ombyggnadskrav och andra anpassningar till processen. Generellt sett så behöver anläggningen där produktionen ska ske vara lämplig för den vaccinprocess som avses bytas till. All typ av ombyggnation för att ändra material/personal flöden, ändringar av renrum eller ombyggnation av ventilationssystemet p.g.a. ökade kravspecifikationer kommer vara tidskrävande.

Omställningskrav som behöver beaktas är t.ex. BSL-nivå, analysutrustning, odlingskapacitet, speciell personal eller kompetens som har olika krav mellan vaccinerna A och B. Beroende på hur produktionen är utformad för de två vaccinerna behöver korskontamination och rengöringsvalidering hanteras, vilket kräver rutiner och kan bli tidskrävande om inget system finns etablerat för att hantera flera olika produkter i samma anläggning. Omställningen är mindre besvärlig i en anläggning som använder engångssystem och som har flexibel utrustning som kan placeras om efter behov.

Om ny utrustning krävs är tidsaspekten mycket beroende på vilken typ av utrustning. För mindre utrustning kan hela kvalificeringen från kravspecifikation till godkänd utrustning göras på ca 2 månader (se stycke 4.4).

För omställning av produktion från vaccin A till vaccin B krävs även nya råvaror, vilket uppskattningsvis kan ta ca 2 månader (förutsatt att råvarutillverkaren ej behöver auditeras). En vaccinprodukt är registrerad hos myndigheterna med en specifik process. När en ny vaccinprodukt tas in i en anläggning ska det också bevisas att produkten kan tillverkas i

den nya anläggningen med likvärdig kvalitet som i anläggningen den tidigare tillverkades i (processvalidering och komparabilitetsstudier). Om komplexare analyser behövs för att frisläppa råvaran för vaccin B än vad som krävdes för vaccin A kan det också förlänga tiden för omställning.

Fill & finish delen av en produktionskedja är mindre beroende av vaccintyp, men kan vara begränsad av sin kapacitet och typ av förpackning, hur stor kvantitet och vilken formulering den aktiva substansen har, samt de råvaror som behövs. Produktionslinan behöver vara validerad för den tänkta tillverkningen.

7.1.2 Omställning mellan produktion av kliniskt prövningsmaterial och godkänt läkemedel

En omställning för en anläggning som producerar kliniskt prövningsmaterial avsedd att användas för fas III kliniska studier till produktion av marknadsgodkänt vaccin innebär frånsett skalan inte avsevärda förändringar. Om en ny typ av vaccin ska produceras i anläggningen är det dock samma utmaningar som beskrivits i stycke 7.1.1.

Det är ett mer omfattande steg att gå från produktion för tidiga kliniska studier (fas I och II) till kommersiell produktion då kraven på validering och kännedom om sin tillverkningsprocess ökar markant för produkter i fas III och på marknad. Även kraven på vissa analyser, samt serialisering (spårbarhetsmärkning), hantering och etikettering av material skärps.

Att ställa om en anläggning som producerar ett godkänt vaccin till produktion av ett vaccin för kliniska studier kan också innebära utmaningar. En verksamhet som har kontrakt på tillverkning av en godkänd produkt är van att göra samma sak dag ut och dag in i flera år och har anpassat sin verksamhet och avtal med underleverantörer för just denna produkt. Tid och kostnad för omställning till nya produkter för kliniska prövningar och kanske kortare produktionsperioder ska beaktas. Viss utbyggnad av kapacitet och rekrytering av kompetent personal kan behövas för att övergå till storskalig och flexibel produktion, beroende på utgångskapaciteten för anläggningen.

7.1.3 Omställning mellan GMP-produktion och forskning och innovation (FoI)

Att bygga upp en GMP-anläggning är både kostnads- och tidskrävande. GMP-kvalificeringen innebär att förutbestämda arbetsrutiner behöver följas, relevant kompetens säkras och alla aktiviteter måste vara loggade och spårbara. Personal behöver utbildas och verksamheten granskas och godkännas från myndigheter för de tillstånd som krävs, vilket beskrivs i mer detalj nedan.

GMP-lokaler behöver vara designade så att de uppfyller GMP-krav på luftomsättningar samt flöden av personal och material. Finns inte detta på plats kommer ombyggnation att krävas vilket genast gör det till en tidskrävande process. För renrum finns även krav på dess utformning inklusive krav på skillnader i lufttryck mellan renrummet och intilliggande lokaler. Det sistnämnda är det troligt att en Fol-anläggning saknar då det innebär ökade kostnader i konstruktion och ev drift.

Om lokalerna har rätt förutsättningar för att uppfylla GMP-kraven för läkemedelsproduktion är det rimligt att anta att minst ytterligare ett kvartal krävs för att kvalificera hela anläggningen. Till det kommer också arbetet med att kvalificera utrustning och råvaror där en del av det kan göras parallellt med anläggningskvalificeringen förutsatt att tillräckligt med personal finns tillgänglig.

Nyttjande av en GMP-ackrediterad anläggning för forsknings- och innovationsstudier skulle därmed i många fall avsevärt försvåra och troligen även fördyra forsknings- och innovationsarbetet och är inte att rekommendera.

Det omvända, d.v.s. omställning från en Fol-miljö till GMP-produktion är tidskrävande, komplicerat och dyrt, samt begränsar (enligt föregående paragraf) tillgängligheten för anläggning att nyttjas för Fol.

En kombinerad verksamhet som har både GMP-klassade laboratorium och forskningslaboratorium, där gemensamt nyttjande av personal och kompetens möjliggörs, men att verksamheterna hålls isär, är ett mer attraktivt scenario. En sådan miljö skulle också kunna nyttjas för applicerad Fol som kopplar till processutveckling och innovation.

7.1.4 Samordning mellan GMP-produktion av drug substance och drug product

En lärdom om den strategi som flera vaccinproducenter har valt under covid-19-pandemin är att dela upp produktionskedjan och utföra produktion av drug substance på ett eller flera ställen i världen och drug product/fill & finish (ibland även formulering och analys) på ett (eller flera) andra ställen i världen. Dessutom måste producenter av ursprungsmaterialen (utrustning, instrument, kemikalier, förbrukningsvaror och liknande) och underleverantörer av extra analyser eller processteg också kopplas till verksamheten genom avtal.

Fill & finish-delen av en produktionskedja är inte så produktspecifik och en sådan anläggning kan därför ofta användas till flera olika produkter, samtidigt är det höga krav på luftmiljön

och renheten i dessa lokaler. BSL-nivån behöver också stämma överens med kraven som följer med den mikroorganism som odlas under produktionsprocessen.

Drug substance och drug product-delarna utgör helt olika delar av produktionskedjan och skiljer sig avsevärt vad gäller både krav på lokaler samt utrustning. Produktion av drug substance kräver processutrustning med bioreaktorer, kromatografikolonner, reningsutrustning och analys enligt stycke 3.3.2. För produktion av drug product krävs automatiserade fyllnings- och packmaskiner för vialer och sprutor, ofta med isolatorteknik. På grund av att det inte finns avsevärda synergier mellan dessa båda verksamheter bör de således separeras men kan förstås ligga i samma anläggning.

7.2 Kommentar kring omställningsförmåga

Frågan om huruvida det är logiskt att etablera en statlig "vaccinfabrik" i Sverige har varit en återkommande debatt vid tidigare globala virusutbrott (t.ex. SARS, fågelinfluensan, svininfluensan). Svårigheten med en anläggning ämnad enbart för beredskapssyfte är att upprätthålla en ekonomisk modell som är hållbar över tid samtidigt som anläggningen hålls uppdaterad med avseende på teknologi, kompetent och ackrediterad personal och kvalitetssystem. Att hålla en tom anläggning "levande" är dyrt och svårt. Därför bör vidare analys av potentiella scenarier utgå från ett specificerat kapacitetsmål och föreslå alternativ användning under icke kristider. Utgångspunkten bör vara en lösning som nyttjas kontinuerligt, antingen för kontraktstillverkning eller för att bidra till forskning och innovation kring nya vacciner och andra biologiska läkemedel.

Om en befintlig anläggning ska ställas om genereras potentiellt en undanträngningseffekt som hindrar produktion av andra nödvändiga läkemedel eller avtalade tjänster. En kombination av erbjudanden med produktion av olika typer av vacciner där det kommer finnas kontinuerligt behov (t.ex. allmänna vaccinationsprogrammen och resevaccin) kan vara ett sätt att säkerställa beläggning av anläggningen. Alternativt kan framtagning av andra biologiska läkemedel eller kontraktstillverkning under icke kristider vara ett hållbart scenario.

Lagerhållning av eller produktionskedjor för förbrukningsartiklar behöver lösas på t.ex. nationell eller EU-nivå för att minska risken för produktionsbortfall i kristider.

Det är rimligt att anta att HERA under årets lopp kommer att förtydliga sin roll och att ett av målen kommer att vara att säkerställa tillverkning och försörjning av vaccin och tillgängliggörande av råvaror och produktionsmaterial inom EU. Därför bör det övervägas hur Sverige

skulle kunna dra nytta av och bidra till HERA i framtiden. Vidare skulle nationella initiativ undersökas som stärker Sveriges kompetens och produktionskapacitet för ett antal teknologier som bedöms kritiska, eventuellt inom ramen för ett nordiskt samarbete.

7.3 Behov av forskning och innovation (Fol) inom vaccin och biologiska läkemedel

Fol inom life science är centrala komponenter av regeringens ambitioner för Sverige som en stark, kunskapsdriven innovationsnation. Det framgår tydligt i både den svenska life science-strategin och regeringens forskning- och innovationspolitiska proposition som presenterades under hösten 2020⁵⁶.

En styrkeposition för Sverige inom vaccin och biologiska läkemedel behöver bygga på spetskompetens och kapacitet i en stark industrisektor och strategiska satsningar på grundforskning och innovation. Om Sveriges position ska innefatta ökad kapacitet för GMP-produktion av vacciner är det rimligt att Fol satsningar bidrar till att stärka Sveriges konkurrenskraft inom angränsande områden där det finns tekniska och/eller vetenskapliga synergier.

Regeringen har gjort betydande investeringar för att stärka virus- och pandemiforskning genom allokerade medel till Vetenskapsrådet i forskning- och innovationspropositionen för 2020. Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse har även gjort betydande satsningar, framförallt via SciLifeLab, för åtgärder mot coronaviruset⁵⁷. Dock har relativt få satsningar gjorts på applicerad och industriell Fol inom området. Här behövs ytterligare åtgärder för att möjliggöra nyttiggörande av dessa forskningsansatser, inklusive satsningar på industriell produktion och processutveckling.

Nedan beskrivs exempel på områden som har identifierats inom uppdraget där det finns behov för forskning och innovationsstöd. Som listats i stycke 5.2 finns det flera strategiska satsningar som är relevanta att koppla ihop med en eventuell satsning kring vaccinproduktion.

7.3.1 Behov av forskning och utveckling (FoU) kring mRNA-vacciner

mRNA-vacciner är nya på marknaden och produceras inte kommersiellt i dagsläget i Sverige. Här finns det behov av både ökad FoU, uppskalningskapacitet och processutveckling, men även kompetensutveckling. mRNA-baserade vaccin har stor potential att adressera stora

⁵⁶ <https://www.regeringen.se/pressmeddelanden/2020/09/forskning-och-innovation-for-okad-konkurrenskraft-och-aterstart-av-svensk-ekonomi/>

⁵⁷ <https://kaw.wallenberg.org/stiftelsens-satsningar-pa-atgarder-mot-coronaviruset>

medicinska behov och väntas ligga till grund för en omfattande marknad i framtiden⁵⁸. Här finns behov av ökad kunskap kring verkningsmekanismer men även omfattade FoU inom produktionsmetodik, formulering och administration av mRNA-baserade terapier.

Ett specifikt kunskapsområde som krävs inom mRNA-vaccin handlar om de enzymer som ingår i produktionsprocessen. Både plasmid-DNA och de olika enzymer som behövs vid mRNA-produktion är kritiska råvaror och måste i sin tur produceras i enlighet med högt ställda kvalitetskrav. Produktionen av plasmid-DNA och de olika enzymerna sker i mikrobiella system och renas därefter var för sig. Vid uppskalning av produktionsprocesserna för mRNA-vaccin i en pandemisituation kan det därför bli brist både på plasmid-DNA och de olika enzymerna. Dessutom är tillverkning av mRNA-vacciner förhållandevis nytt och på grund av detta är även råvarorna dyra jämfört med andra vaccintyper. Ett mål skulle kunna vara säkerställa tillgång till högkvalitativa råvaror genom inhemsk forskning och produktion.

7.3.2 Formulering och adjuvans

Formuleringen av vaccin (och andra biologiska läkemedel) är extremt viktig då den möjliggör optimal effekt, stabilisering och distribution av den aktiva substansen i kroppen. I de fall adjuvans krävs för att skapa ett immunsvaret (se stycke 3.2.7) är det också en del av formuleringen.

Formuleringskompetens och -teknologier är kritiska vid utveckling av läkemedel och vacciner; rätt formulering är avgörande för om ett vaccin blir framgångsrikt eller inte. Som exempel har utvecklingen av teknologin kring lipidnanopartiklar (LNP) bidragit till en stor del i framgången för mRNA-vaccinerna. Genom att formulera mRNA och lipider till LNP skyddas mRNA från en annars snabb nedbrytning. Det är vidare lipiderna i LNP som möjliggör att mRNA tas upp av och frisätts i cellerna där det sen har sin verkan.

Det finns stort behov av FoU kring formuleringsteknologier. Exempel på ett område som behöver lösas är problematiken med de låga temperaturerna för förvaring och transport av mRNA-vacciner. Det finns även behov att utveckla mer patientvänliga vacciner (och andra biologiska läkemedel) som t.ex. kan tas genom näsa eller inandning i stället för att injiceras, en sådan förbättring skulle kunna åstadkommas med hjälp av formuleringsutveckling. Vacciner som levereras via slemhinnor på detta sätt, har potential att förbättra stimuleringen av immunsvaret och ge bättre immunitet.

⁵⁸ Jackson, N.A.C., Kester, K.E., Casimiro, D. et al. The promise of mRNA vaccines: a biotech and industrial perspective. *npj Vaccines* 5, 11 (2020).

Det görs idag satsningar att höja kompetens inom formulering av biologiska läkemedel (NextBioform) och drug delivery av nya avancerade läkemedel (SweDeliver och FoRmulaEx) som länkar samman formuleringskompetens i Sverige inom akademi, industri och institut (se stycke 5.2). Dock finns begränsade dedikerade anläggningar i form av test och demonstrationsmiljöer för att utvärdera nya innovationer inom området.

7.3.3 Genterapier och terapeutiska oligonukleotider

Inom genterapi är processutveckling ett område av hög prioritet eftersom produktionskostnaderna är väldigt höga i jämförelse med andra biologiska läkemedel. En FoU-satsning som adresserar detta är AAVNova som nyttjar AAV-plattformen för att förenkla processerna och minska produktionskostnad (se även stycke 5.2). Aktiviteterna inom satsningen har goda synergier med en eventuell infrastruktursatsning inom vaccinproduktion. AAVNova syftar till att utveckla en plattform för bioproduktion av AAV läkemedel genom att på bred front tackla nuvarande begränsningar för att uppnå en högeffektiv, robust och reproducerbar tillverkning i önskad skala för rätt mängd, renhet och kvalitet på produkten. Inom satsningen utvecklas en mängd verktyg innefattande bland annat nya AAV plasmider, som möjliggör bättre målsökande i patienten och bättre produktion av viruset, anpassade cellinjer för stabila produktion, en kontinuerlig bioproduktionsprocess, nya separationsmaskiner, förbättrad och förenklad elektronmikroskopi samt AI algoritmer för klassificering och utvärdering av AAV-kvalitet.

OligoNova, som etablerades som ett pilotprojekt med finansiering av Vinnova/Swelife under 2020, är ett annat FoU-intiativ som har potentiella synergier med vaccinproduktion (se stycke 5.2). OligoNovas övergripande syfte är att stärka Sveriges positioner inom en ny modalitet för behandling, terapeutiska oligonukleotider, som är ett snabbt växande läkemedelstekniskt område. Ett nästa steg i detta projekt, OligoNova Hub, beviljades i mars 2021 medel från Knut och Alice Wallenbergs Stiftelse, Göteborgs universitet och SciLifeLab och är en del av SciLifeLabs läkemedelsutvecklingsplattform. OligoNova Hub kommer att rekrytera expertis och kompetens samt bygga upp infrastruktur inom tidig läkemedelsutveckling rörande terapeutiska oligonukleotider. Syftet med OligoNova Hub är att stödja akademiska forskargrupper i Sverige att omsätta och utveckla sina idéer om nya terapier. Förutom industriell expertis inom läkemedelsutveckling, kommer det inom OligoNova Hub att utvecklas kompetens och kapacitet för bland annat bioinformatik, oligonukleotiddesign, syntes, framringning och analys samt biologisk utvärdering. Förutom synergier som finns i processteknisk utveckling av dessa terapier finns även synergier med vissa vaccintyper avseende formulering och administration vid behandling.

7.3.4 Processutveckling och storskalig produktion för vaccin, monoklonala antikroppar och ATMP

Test och demonstrationsmiljöer för uppskalning av produktion

Fol behövs för att underlätta teknikutvecklingen från akademisk forskning till industriell produktion. Möjlighet till skalbarhet, processutveckling och adaption till industriella processer är avgörande för att kunna vidareutveckla forskningsupptäckter. Detta gäller i allra högsta grad för nya vacciner och vaccintekniker där industriell produktion sker i en starkt reglerad miljö och behöver anpassas till stränga kvalitetskrav. Vaccinutveckling som stöds idag med stora satsningar på grundforskning från Vetenskapsrådet och Knut och Alice Wallenbergstiftelsen behöver bra flöden och en infrastruktur runt innovation för att kunna förädla resultaten. Pilotanläggningar för produktion av kliniskt prövningsmaterial är en viktig del i en sådan infrastruktur, en storskalig anläggning som kan anpassas till modern teknologi såsom RNA, DNA och virusvektorer en annan. Lärdomar från Storbritannien är att offentliga satsningar på t.ex. VMIC och CGMIC har skapat mycket starka förutsättningar för innovation och företagande inom vacciner och ATMP. Dessa miljöer har även bidragit avsevärt i Storbritanniens kapacitet att producera vaccin åt AstraZeneca under covid-19-pandemin.

Vaccin

I pågående covid-19-pandemi har det varit tydligt att det finns begränsningar hos produktionsanläggningar för drug substance för olika typer av vacciner, framför allt mRNA-vacciner. Detta beror på att nya typer av vacciner kräver nya processer och produktionsplattformar. Storleken och skalan på framtida produktionsanläggningar kommer sannolikt behöva utvecklas. Kopplingen mellan olika teknikplattformar och produktion behöver utvecklas för att ännu snabbare kunna producera nya vacciner och anpassa vaccinet för nya virusvarianter. Nya vacciner som mRNA (och även DNA) kan odlas i mindre volymer och fler doser kommer sannolikt kunna produceras från mindre anläggningar, vilket ökar flexibiliteten och möjligheten att integrera teknikplattform och produktion.

Det är viktigt att i sammanhanget skapa bra flöden för akademiska projekt som behöver skalas upp för kliniska prövningar och vidare under GMP. En pilotanläggning inom vaccinproduktion, i analogi med Testa Center men avsedd för vacciner, skulle underlätta steget till kliniska studier. Speciellt om de kan anpassas till modern teknologi, d.v.s. RNA, DNA och vissa virusvektorer. Intressanta exempel på liknande initiativ finns i både Storbritannien (VMIC, CGMIC, kompetenscentrum för mRNA i Darlington, se stycke 6.4.2) samt vaccinpilotanläggningen i Nederländerna (Utrecht Science park i Bilthoven, se stycke 6.4.7).

Monoklonala antikroppar

När det gäller produktion av monoklonala antikroppar (mAb) och andra proteinläkemedel är dosen oftast betydligt högre än för ett rekombinant protein-vaccin, d.v.s. färre doser kan produceras från en anläggning över samma tidsperiod även om tekniken och produktionsprocessen är samma. Traditionellt sett har mAb's varit dyra att producera och även om detta inte längre är så utpräglat finns det behov av snabbare och mer effektiva processer. Cellinjutveckling kan vara ett område som kan bidra till mer effektiva processer.

Det finns stor kunskap i Sverige både på grundforskningsnivå och industriella aktörer med erfarenhet av uppskalning och processutveckling av mAb. Satsningen på Testa Center (Cytiva) har varit helt avgörande som en testbädd i pilotskala för ett antal akademiska projekt och SMF som utvecklar antikroppsbaseade terapier. Genom initiativet Testa Challenge har även Testa Center gett möjlighet för flera företag och akademiska entreprenörer att utvärdera nya innovationer inom processutveckling, t.ex. nyttjande av sensorer och digitala monitoreringsverktyg. Här skulle ökad kapacitet att stödja fler projekt leda till ytterligare utveckling inom området.

ATMP

ATMP är ett område som utvecklas i snabb takt i och med framstegen som görs inom bland annat precisionsmedicin. Det finns i dagsläget tre godkända ATMP-produkter i Sverige men antalet förväntas öka med ett tiotal de närmaste åren. Globalt pågår drygt 1000 kliniska prövningar med ATMP-behandlingar. För att bemöta denna förväntade ökning av nya terapier behövs GMP-produktionsanläggningar i Sverige, anpassade för olika typer av ATMP som är tillgängliga för SMF och R&D-bolag.

Det finns ett stort behov av förbättrade strukturer med vilket att stödja forskare (och i viss mån SMF) med industriell utveckling inom området. Detta gäller såväl förståelse för industriell produktion och kommersialisering, som stöd med att etablera GMP-produktionsprocesser och följa kvalitetskrav. Dessa behov adresseras delvis av de nationella Vinnova-finansierade initiativen CAMP och Swelife-ATMP som engagerar de flesta intressenter inom svensk ATMP FoU (se stycke 5.2). pre-GMP-faciliteten på Karolinska institutet är ett annat viktigt initiativ med syfte att hjälpa forskare utveckla sina produktionsprocesser enligt GMP. I samma anda utreds ett förslag om en nationell infrastruktur för utveckling, kommersialisering och produktion av ATMP inom Innovationsmiljön Sverige ledande inom avancerade terapier 2030. Den föreslagna infrastrukturen (CCRM) riktar sig framför allt till tidiga bolag (start-ups och SMF) inom området.⁵⁹

59 Lund, J. Lausmaa, J. A national infrastructure for development, manufacturing and commercialization of advanced therapy medicinal products (ATMP), ATMP Sweden, 2021

Utveckling av ATMP skiljer sig på flera sätt från utveckling av traditionella läkemedel. På grund av produktens karaktär som precisionsterapi är kliniska studier (som kräver GMP-produktion av produkten) ofta små och "en-armade" (utan kontrollgrupp), studierna görs relativt tidigt i utvecklingen och är samtidigt mycket viktiga för att skapa evidens om effekt, biverkningar och underlag för hälsoekonomiska utvärderingar.

För att överbrygga produktion av ATMP från forsknings skala till kommersiell nivå finns det behov av att standardisera och skala upp produktionsprocesserna, något som i dagsläget kan vara svårt om produkten baseras på en individuell patients egen vävnad. För cellbaserade ATMP (både cellterapi och cellbaserade genterapi) finns det behov av utveckling mot odling i större skala, framför allt för allogena produkter (celler eller vävnad från en annan person). Här behövs nya innovativa kunskaps- och demonstrationsmiljöer som till viss del kan bygga på lärdomar från industriell produktion av andra biologiska läkemedel. Exempel på möjliga synergier mellan produktion av ATMP och produktion av vacciner beskrivs ytterligare i stycke 5.3.

8. Konklusion

Covid19-pandemin har fram till april 2021 orsakat över tre miljoner dödsfall globalt⁶⁰ och orsakat världen omätbar skada, både i termer av mänskligt lidande och i ekonomiska förluster. Den globala spridningen av SARS-CoV-2 under 2020 katalyserade en av vår tids största vetenskapliga och industriella utmaningar – att på kort tid utveckla, tillverka och distribuera helt nya och effektiva vaccin till hela världens befolkning. Genom en enorm insats av det vetenskapliga samfundet i samverkan med life science-industrin så finns idag, endast ett drygt år efter upptäckten av viruset, flera godkända och mycket effektiva vaccin på marknaden. En utvecklingsprocess som normalt hade krävt 10 till 15 år av FoU har genomförts på så kort tid som 8 månader.⁶¹ Det går inte att nog understryka magnituden av denna bedrift.

Behovet av att snabbt ta fram och tillverka dessa vacciner har dock medfört utmaningar. Vacciner är komplexa biologiska läkemedel som kräver spetskompetens och därför anpassade godkända anläggningar för processutveckling, produktion, formulering och förpackning. Detta har lett till en global kapplöpning för att utöka tillverkningskapacitet, med brist på råvaror och förbrukningsmaterial som följd.

Kunskapsunderlaget som presenteras i den här rapporten ger en översiktlig bild av vaccintillverkning enligt god tillverkningssed (GMP, kapitel 3), Sveriges nuvarande kapacitet inom området (kapitel 4), samt möjligheterna hur dessa resurser kan ställas om för att bemöta framtida behov (kapitel 7). Rapporten presenterar även de synergier som finns mellan en ökad tillverkningskapacitet för vacciner med innovations- och tillverkningsmiljöer för biologiska läkemedel (kapitel 5).

Rapporten kan ses både ur ett beredskapsperspektiv (d.v.s. säkerställande av tillgång till vaccin för Sveriges befolkning under pågående och nästa pandemi) och ett närings- och forskningspolitiskt perspektiv (d.v.s. goda förutsättningar för en stark konkurrens- och attraktionskraft för Sverige inom ett område med stark tillväxt och hög strategisk vikt för landet). Den kan också ses ur ett kortsiktigt perspektiv (d.v.s. vad kan göras inom ramen för den pågående covid-19-pandemin för att öka Sveriges tillgång till vaccin) och ett långsiktigt perspektiv (d.v.s. strategiska investeringar och initiativ för att stärka Sveriges beredskap och utveckling

⁶⁰ WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard

⁶¹ Ball, P. Nature, 589, 16–18 (2021)

inom life science i framtiden). Dessa perspektiv påverkas även av kontrasten mellan hur beroende Sverige vill, och behöver vara, i en nationell kontra en internationell kontext.

Sveriges förutsättningar att vara helt självförsörjande i produktion av vacciner ”från ax till limpa” är begränsade, framför allt på grund av den bredd av anpassade anläggningar som krävs för olika typer av vacciner, samt beroendet av en komplex kedja av underleverantörer för kompetens, råvaror, material och utrustning från andra länder. Även med en omfattande offentlig eller privat investering i ökad produktionskapacitet och teknisk kapabilitet så finns inte den bredd av industri i landet för att kunna förlita sig uteslutande på nationella aktörer för hela värdekedjan.

Ett starkt europeiskt partnerskap med en internationell fri marknad, med öppna handelsgränser och utan exportrestriktioner ger de bästa förutsättningarna för att säkra tillgång till vaccin för Sverige på kort sikt och inom ramen för den pågående pandemin. Inte minst blir Sveriges engagemang viktigt i dialogerna som förs kring en europeisk beredskapsplan och kapacitet inom ramen för HERA.

Flera europeiska länder har under covid-19-pandemin gjort omfattande offentliga investeringar i både FoU och tillverkningskapacitet. Tillverkningsinvesteringar har skett både till att stärka redan etablerade anläggningar och redan verksamma vaccinproducenter, samt utveckla kapacitet till nya företag och nya produktionsmiljöer (kapitel 6). Stöd har getts på flera olika sätt, inklusive direkta kapitalinjektioner till företag, etablering av krisfonder, öppna utlysningar, upphandling och lån. Det har varit utmanande att identifiera vilka stödgrunder som investeringarna utgår från samt hur omfattande motfinansieringen från industrin varit. Därmed blir bedömningen av huruvida de utgör statsstöd eller ej svår och kräver en mer fördjupad utredning.

Som framgår av rapporten så är etablering och ackreditering av en fullskalig GMP-anläggning komplicerat, dyrt och tidskrävande. För att snabbt tillgodose det globala behovet av vaccin under covid-19-pandemin har det inte funnits tid att bygga nya tillverkningsanläggningar. Huvuddelen av de anläggningar som används fanns på plats redan innan pandemin och investeringar har gjorts för att anpassa dem till de behov som uppstått. Därmed sker huvuddelen av vaccinproduktionen mot covid-19 inom Europa nu i länder med en sedan tidigare starkt etablerad vaccinindustri (t.ex. Tyskland, Belgien och Frankrike) medan produktion i länder som Danmark, och Sverige har varit mindre aktuell. Ökad aktivitet ses även i Nederländerna.

Storbritannien är i sammanhanget ett intressant undantag då de historiskt inte haft någon betydande vaccinindustri men under senare år (även innan Brexit och pandemin) gjort omfattande offentliga investeringar i FoU kring både vaccin och andra biologiska läkemedel och avancerade terapier. Dessa miljöer har, redan innan pandemin, bidragit till stark kompetensutveckling inom området i Storbritannien, gynnat företagande inom vacciner och avancerade terapier, och även möjliggjort att genom offentlig finansiering snabbt växla upp verksamheterna till att bidra med vaccintillverkning under pandemin. Med andra ord så etablerades en mycket stark vetenskaplig bas som utgjorde grunden för omställningen som krävdes när pandemin inträffade.

Möjligheten att för Sveriges del undersöka ett fördjupat partnerskap med våra nordiska grannländer är intressant och har lyfts fram av flera aktörer som deltagit i att ta fram underlaget i rapporten. Ett nordiskt partnerskap avseende vaccintillverkning och materialtillförsel, kan vara strategiskt viktigt i ett scenario där den europeiska solidariteten vacklar. Oroande exempel på detta kunde ses inom ramen för de exportförbud som inrättades under våren 2020 avseende medicinsk skyddsutrustning och medicinteknisk apparatur.

Sverige behöver för egen del utveckla både kapacitet (volym) och kapabilitet (förmågor) inom tillverkning av vaccin och biologiska läkemedel för att värna om internationell attraktivitet och kompetensutveckling under och efter covid-19-pandemin. Som framgår av exemplet Storbritannien innebär en satsning på en bred vetenskaplig grund inom området möjligheter till omställning. Sveriges kompetens och erfarenhet inom läkemedelsutveckling, högteknologisk FoU, avancerad produktion, samverkan och företagande bör möjliggöra sådana satsningar. Sverige har redan relativt omfattande kapacitet och kapabilitet inom det sista ledet i tillverkningen, fill & finish, som skulle kunna vidareutvecklas ännu mer för att bidra i såväl EU-sammanhang som till de globala behoven. Sverige har dock begränsade förmågor som krävs för att tillverka aktiv substans (drug substance) för alla olika vaccintyper. Framförallt behöver förmågan att tillverka mRNA-baserade terapier ökas. Detta skulle bidra till Europas och hela världens behov av vaccin i framtiden men även att gynna vår egen generella utveckling som life science-nation.

En utökad kapacitet och kapabilitet inom FoU och tillverkning i nära samverkan med näringsliv och akademi, skulle bidra till Sveriges utveckling för att bemöta framtidens life science-industri. Sådana satsningar inkluderar biologiska läkemedel, mRNA-baserade läkemedel, avancerade terapier och utveckling av adjuvans i kombination med processutveckling och nödvändig formulering. Dessa investeringar skulle även ge forskare och nystartade svenska

företag en möjlighet att vidareutveckla sina produkter och idéer ett steg vidare i Sverige. Utökade möjligheter till tillverkningen av biologiska produkter, enligt god tillverkningsstandard (GMP), i begränsad skala skulle även möjliggöra för produktion av material för att bedriva kliniska prövningar och marknadstillverkning för produkter avsedda för mindre patientpopulationer i Sverige. En riktad satsning på detta område ligger utanför ramen för detta regeringsuppdrag och kräver djupare analys och en mer ingående dialog med berörd akademi, institut, branschorganisationer, företag, inkubatorer, sjukvården och befintliga innovationshubbar.

Inom detta regeringsuppdrag har vi kartlagt möjligheterna till vaccinproduktion i Sverige samt identifierat ett behov att, från både ett beredskaps- och näringspolitiskt perspektiv, utöka vår kapabilitet kring specifika områden. Intresset och engagemanget bland de i Sverige verksamma aktörerna har varit stort och visar att vi har en stark grund att stå på för att stärka Sveriges position i framtiden.

9. Förkortningar

API	Active pharmaceutical ingredient (sv. aktiva farmaceutiska substanser)
ATMP	Advanced therapy medicinal products (sv. avancerade terapiläkemedel d.v.s. genterapier, cellterapier eller vävnadstekniska produkter)
BARDA	Biomedical Advanced Research and Development Authority (sv. Amerikanska myndigheten för Avancerad forskning och utveckling)
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung (sv. Tysklands förbundsministerie för utbildning och forskning)
Bpifrance	Banque Publique d'Investissement (sv. offentligt ägd investeringsban i Frankrike)
BSL	Biosafety level (sv. skydds nivå)
CDMO	Contract development and manufacturing organisation (se även CMO nedan)
CEPI	The Coalition for Epidemic Preparedness Innovations
CGMIC	Cell and Gene Therapy Catapult Manufacturing Innovation Centre (Storbritannien)
CMO	Contract manufacturing organisation (sv. kontraktstillverkningsorganisation)
CPI	Centre for Process Innovation (Storbritannien)
CRO	Contract research organisation (sv. kontraktsforskningsorganisation)
DNA	Deoxiribonukleinsyra
DP	Drug product (DP)
DS	Drug substance (DS, se även API ovan)
EMA	European Medicines Agency (sv. Europeiska läkemedelsmyndigheten)

EUF	Europeiska unionens funktionssätt
F&F	Fill & finish (sv. fyllning och färdigställande)
FoI	Forskning och innovation
FoU	Forskning och utveckling
FoUI	Forskning, utveckling och innovation
GBER	General Block Exemption Regulation (sv. Gruppundantagsförordningen)
GMP	Good manufacturing practice (sv. god tillverkningssed)
HERA	European Health Emergency Preparedness and Response Authority (sv. EU:s myndighet för beredskap och insatser vid hälsokriser)
HHS	United States Department of Health and Human Services (USA:s hälso- och socialdepartement)
LNP	Lipidnanopartiklar
NVI	Netherlands Vaccine Institute (Nederländerna)
OWS	Operation Warp Speed (USA)
PIA	Program d'Investissement d'Avenir (sv. Investeringsprogram i Frankrike)
QA	quality assurance (sv. kvalitetssäkring)
QC	quality control (sv. kvalitetskontroll)
QP	Qualified Person (sv. sakkunnig person)
R&D-bolag	Läkemedelsbolag med både FoU och produktion
RNA	Ribonukleinsyra

SMF	Små och medelstora företag
SOP	Standard operating procedures (sv. standardrutiner)
SSI	Statens Seruminstitut (Danmark)
UKRI	UK Research and Innovation (Storbritannien)
UKVN	UK Vaccines Research and Development Network (Storbritannien)
VMIC	Vaccine Manufacturing and Innovation Centre (Storbritannien)

Bilaga 1 – Remissinstanser

Följande organisationer har genom dialog och inspel bidragit till regeringsuppdraget vissa har fått möjlighet att kommentera ett tidigt utkast av rapporten under remiss, andra har bidragit senare i processen. Utöver organisationerna nedan har projektet haft dialog med ytterligare experter inom området.

Apotek Produktion & Laboratorier
(APL) AB

Novartis AB

Novavax AB

AstraZeneca AB

Pfizer Health AB

Bioinvent International AB

Phase2Phase Biopharma AB

Cobra Biologics AB

Rechon Life Science AB

Cytiva Sweden AB

Recipharm AB

Cytiva Testa Center AB

Scandinavian Biopharma AB

Diamyd Medical AB

Socialstyrelsen

Folkhälsomyndigheten

Swedish Orphan Biovitrum AB

Karolinska institutet

Valneva Sweden AB

Läkemedelsverket

Ziccum AB

Bilaga 2 – Sjukdomsframkallande mikroorganismer och vårt immunförsvar

Sjukdomsframkallande mikroorganismer

Mikroorganismer är organismer som är osynliga för blotta ögat och inkluderar bland annat bakterier, svampar och parasiter. Virus klassas också vanligen som mikroorganismer även om de saknar förmåga att föröka sig utanför sin värdcell. Förenklat kan mikroorganismer delas in i prokaryota (utan cellkärna) som omfattar bland annat bakterier och eukaryota mikroorganismer (med cellkärna), som omfattar bland annat svampar och parasiter. En liten andel av mikroorganismerna kan orsaka sjukdom hos människan. Många av de allvarligaste smittsamma sjukdomarna är zoonoser, det vill säga sjukdomar som på naturlig väg sprids mellan djur och människor. Det utvecklas hela tiden nya och förändrade zoonoser som en följd av kontakter mellan djur, människor och ekosystemen de tillhör, varför det är svårt att förutsäga och planera för framtida vaccinbehov.

Virus som orsakar distinkta sjukdomar hos människor härrör typiskt från tre reservoarer: djur, andra människor eller insekter. Såväl strikt humana virus (t.ex. HIV) och zoonotiska virus som smittar både djur och människor (t.ex. SARS-CoV-2 och influensavirus) har historiskt haft mycket omfattande effekter på både folkhälsan och den globala ekonomin. Generellt sker spridning av både zoonotiska virus och strikt humana virus såväl direkt från person till person, som indirekt via kontaminerade ytor och hud. Det finns uppskattningsvis 320 000 olika virus som infekterar däggdjur, men endast något hundratal av dessa virus orsakar sjukdom hos människor. Dock har flertalet virus som spridits till människor under senare år och orsakat både epidemier (Ebola och Zikavirus) och pandemier (SARS-CoV-2 och influensa). Detta av relativt välkända virus som underskattades. Således finns det goda argument för att kontinuerligt bevaka förekomsten av nya virus globalt och att forskning bedrivs om deras egenskaper och svagheter. Behovet av virucida produkter (inaktiverar virus), vacciner och andra medicinska behandlingar kommer sannolikt öka i framtiden, beroende av globaliseringen, människors ökade rörlighet och försämrad återhämtning i de globala ekosystemen.

Virus består av genetiskt material i form av nukleinsyra (RNA eller DNA) som kan vara enkel- eller dubbelsträngat. Nukleinsyran omges av ett proteinskal (kapsid) och i vissa fall även ett yttre lipidhölje. Virus utan hölje kallas nakna virus och virus med hölje kallas höljevirus. Vissa typer av virus har även proteiner utanpå lipidhöljet och ett exempel på detta är de yttre taggarna (spikes) som karakteriserar familjen coronavirus. Höljet och andra ytstrukturer utgör epitoper som spelar en aktiv roll vid infektion av värdceller varför särskilt dessa ofta är lämpliga målstrukturer vid utveckling av vaccin.

Bakterier är en stor och diversifierad grupp encelliga mikroorganismer med relativt komplex metabolism. De sjukdomsframkallande bakteriernas skadeverkningar orsakas främst av giftiga metaboliter, toxin och enzymer, som frisätts vid tillväxt. Vaccin mot sjukdomsframkallande bakterier baseras i flera fall på immunitet mot dessa toxiner, eller mot strukturella komponenter på ytan hos bakterien, t.ex. lipopolysackarider eller de protein som fungerar som kolonisationsfaktorer.

Eukaryota mikroorganismer är mer komplexa organismer som består av en eller flera celler. Det pågår mycket forskning för att ta fram vaccin även mot eukaryota mikroorganismer. Exempelvis har vaccin mot malariaparasiten använts storskaligt sedan 2019, men mot t.ex. svampinfektioner finns det ännu inte något vaccin som har nått längre än till försöksstadiet.

Kroppens immunförsvar

Immunförsvaret hos människor och djur har utvecklats genom evolution för att motverka infektioner av olika former av sjukdomsframkallande mikroorganismer (smittämnen). Vårt immunförsvar består översiktligt av två separata men samverkande delar; det medfödda och det förvärvade immunförsvaret.

Det förvärvade immunförsvaret, som består av olika typer av B- och T-celler, utvecklas och tränas successivt under livets gång i kontakt med mikroorganismer och andra kroppsfrämmande ämnen (antigen). Vid en infektion eller aktiv immunisering (här benämnt vaccination) aktiveras immunsystemets B- och T-celler av proteiner och polysackarider hos smittämnen, varvid B- och T-cellerna stimuleras till celledelning, differentiering och utveckling av ett specifikt immunsvaret riktat mot smittämnet. Hur det specifika immunsvaret utvecklas vid infektion eller aktiv immunisering påverkas i stor utsträckning av hur och var ett smittämne kommer i kontakt med immunförsvarets celler, vilket är anledning till att vissa vaccin administreras oralt medan andra administreras intramuskulärt, subkutant eller intradermalt. Val av adjuvans spelar också en stor roll i att styra immunsvaret i olika riktningar.

B-celler har förmåga att bilda antikroppar, unika proteiner, som med hög specificitet kan binda till och oskadliggöra smittämnen som kommit in i vår kropp eller i kontakt med våra slemhinnor. T-celler har distinkta funktioner i vårt immunförsvar; vissa har förmåga att känna igen och attackera infekterade celler medan andra hjälper B-cellerna att bilda antikroppar med hög specificitet. Efter en infektion eller vaccination lever några av de bildade B- och T-cellerna kvar i kroppen som minnesceller, vilket möjliggör ett snabbt och specifikt försvar vid senare exponering för samma smittämne. Upprepad infektion eller vaccination ger således vanligen långvarigt skydd mot sjukdom orsakad av samma smittämne.

Immunsvaret (B- och T-cellerna) riktar sig vanligen mot flera olika molekylära komponenter (antigen) på en främmande sjukdomsframkallande mikroorganism. Den del på antigenet som immunreceptorerna binder till och känner igen kallas epitop. Kunskapen om vilka antigen och epitoper som ger upphov till starkast immunsvaret mot en mikroorganism är mycket viktig både vid design av vacciner och för diagnostiska metoder som avser att identifiera vilken mikroorganism som orsakat infektionen.

Det medfödda immunförsvaret har förmåga att känna igen gemensamma komponenter, t.ex. lipopolysackarider, hos mikroorganismer med hjälp av specifika receptorer, så kallade Toll-liknande receptorer. Via dessa aktiveras det medfödda immunförsvaret vid infektion och vaccination, vilket bland annat bidrar till att det förvärvade immunförsvaret utvecklar immunologiskt minne med hög specificitet för smittämnet. Därför innehåller de vacciner som inte består av smittämnen som i sig själva kan aktivera det medfödda immunförsvaret adjuvans.

Bilaga 3 – Statsstödsregelverket

Grunden i fördraget om Europeiska Unionens funktionssätt (EUF)

Vad som är statsstöd beskrivs i artikel 107.1 i EUF⁶²:

”Om inte annat föreskrivs i detta fördrag är stöd som ges av en medlemsstat eller med hjälp av statliga medel, av vilket slag det än är, som snedvrider eller hotar att snedvrida konkurrensen genom att gynna vissa företag eller viss produktion, oförenligt med den gemensamma marknaden i den utsträckning det påverkar handeln mellan medlemsstaterna”.

Sammanfattningsvis ska följande fyra kriterier vara uppfyllda för att en åtgärd ska utgöra statsstöd⁶³:

1. Statliga/offentliga medel tas i anspråk

Enligt statsstödsreglerna räknas alla statliga eller offentliga medel som nationella myndigheter förfogar över som statliga medel. Det innebär att EU-medel från regionalfonden omfattas av reglerna. Även medfinansiering från andra offentliga aktörer, exempelvis stat, landsting och kommuner omfattas av reglerna.

2. Företag får en ekonomisk fördel

Kriteriet om ekonomisk fördel är uppfyllt när statliga/offentliga medel lämnas i form av stöd i pengar, men omfattar även annat stöd som innebär att företag slipper kostnader som de annars skulle ha haft för att uppnå avsedda ändamål. EU-rättsligt sett är ett ”företag” en enhet som bedriver ekonomisk verksamhet, oavsett juridisk form. Med ekonomisk verksamhet avses tillhandahållandet av varor eller tjänster på en given marknad. En ekonomisk verksamhet kan bedrivas såväl med som utan vinstsyfte. En medelsöverföring till ett företag i samband med ett inköp på marknadsmässiga villkor av varor eller tjänster, t.ex. efter en offentlig upphandling, anses inte ge en ekonomisk fördel även om transaktionen ger företaget en handelsvinst.

⁶² <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2008:115:FULL&from=SV>

⁶³ Skrivningen tagen från Tillväxtverkets hemsida; ”Följ EU:s regler för statsstöd” <https://tillvaxtverket.se/vara-tjanster/guider-och-vagledningar/handbok-for-eu-projekt/planera/krav-pa-projektet/folj-eus-regler-for-statsstod.html>

3. Stödet är selektivt/konkurrenspåverkande

Kriteriet handlar om att stödet gynnar vissa företag framför andra, d.v.s. vissa får en ekonomisk fördel. Det kan exempelvis vara fråga om stöd som riktar sig till företag i vissa branscher. Det kan också handla om att stöd är särskilt avsett för små och/eller medelstora företag, stora företag, företag i vissa regioner, företag som är nystartade, företag som drivs i viss juridisk form eller där något annat specifikt förhållande begränsar urvalet av mottagare.

4. Handeln mellan EU-medlemsstaterna berörs

Stödet omfattas av statsstödsreglerna när stödet gynnar företag vars verksamhet äger rum på en marknad där handel förekommer mellan EU:s medlemsstater. Enligt praxis är det förhållandevis låga krav för att kriteriet ska vara uppfyllt. Det är inte avgörande om de berörda företagen själva ägnar sig åt export eller import, utan det räcker med att stödet medför en risk för att konkurrenter inom samma sektor påverkas negativt.

Statsstödsreglerna avseende forskningsorganisationer

Som sägs ovan förutsätter statsstödsregelverket att det är ett företag som fått en ekonomisk fördel, där företag är en enhet som bedriver ekonomisk verksamhet. Det har fastställts i rättspraxis (se EU domstolen mål C-118/85 punkt 7, C-35/96, punkt 36 och C-309/99, punkt 46⁶⁴) att begreppet "ekonomisk verksamhet" ska tolkas mycket brett och omfattar varje organisation – oavsett juridisk form, ägande eller finansiering – som med eller utan vinstsyfte erbjuder varor eller tjänster på marknad. Står man den ekonomiska risken som är förenad med utövandet av verksamheten talar detta för att det rör sig om ekonomisk verksamhet.

Stöd till forskningsorganisationer, t.ex. institut eller universitet, är inte statsstöd och behöver inte följa statsstödsreglerna om stödet avser exempelvis oberoende forskning, samverkansforskning, kompetensutveckling, resultatspridning, resultatförvaltning och kunskapsöverföring under förutsättning att verksamheten är icke-ekonomisk, se vidare Rambestämmelser för statligt stöd till forskning, utveckling och innovation – 2014/C 198/01⁶⁵).

En forskningsorganisation kan dock ha både ekonomisk och icke-ekonomisk verksamhet. Typexempel på ekonomiska aktiviteter i en forskningsorganisation är provning, utvärdering eller uppdragsforskning där köparen förvärvar alla resultat, där institutet konkurrerar med

⁶⁴ https://curia.europa.eu/jcms/jcms/j_6/sv/

⁶⁵ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=OJ:C:2014:198:FULL&from=EN>

andra företag på den gemensamma marknaden. I sådant fall är organisationen att betrakta som ett "företag" endast med avseende på den ekonomiska verksamheten. Det är endast för denna del som statsstödsregelverket ska appliceras.

För att detta ska kunna appliceras krävs att den icke-ekonomiska verksamheten hålls separerad – med tydlig särredovisning – från den ekonomiska så att den icke-ekonomiska verksamheten inte kan användas till att korssubventionera den ekonomiska verksamheten. Att notera är att korssubventionering kan göras direkt – genom överföring av statlig finansiering från den icke-ekonomiska verksamheten till den ekonomiska verksamheten – eller indirekt – t.ex. genom att ersättning för licensiering av resultat, som framkommit i den icke-ekonomiska verksamheten, flyter in i den ekonomiska verksamheten.

Vad händer om statsstödsreglerna inte följs?

Om en medlemsstat ger ett olagligt stöd kan kommissionen, på eget initiativ eller efter anmälan, besluta att det strider mot EU-rätten. Medlemsstaten är då skyldig att återkräva stödet från stödmottagaren, inklusive ränta på ränta, jfr lag (2013:388) om tillämpning av Europeiska unionens statsstödsregler. Det gäller även om det skulle få sådana konsekvenser att stödmottagande företag måste försättas i konkurs. Även en svensk domstol kan pröva om en åtgärd utgör ett statligt stöd som skulle ha anmälts till kommissionen, t.ex. inom ramen för en laglighetsprövning enligt kommunallagen eller i en skadeståndstalan från en drabbad konkurrent till stödmottagaren. Om medlemsstaten vägrar att följa kommissionens beslut kan kommissionen välja att väcka talan inför EU-domstolen. Medlemsstaten riskerar då att fällas för fördragsbrott med kännbara böter som följd.⁶⁶

Svenska domstolsavgöranden om statsstöd har huvudsakligen sin bakgrund i otillåtet kommunalt stöd. Kunskapen om statsstödsregelverket är generellt god i den centrala statsförvaltningen. Det förtjänar dock att noteras att statsstöd till aktörer i en så pass konkurrensutsatt och resursstark del av näringslivet som life science-branschen kan väntas bli föremål för mer noggrann granskning än vad som är fallet i andra sektorer av näringslivet.

⁶⁶ <https://www.regeringen.se/regeringens-politik/naringspolitik/statsstod/>

