

Hänt i världen **hösten 2014**

Livsvetenskaper och hälso- och sjukvård

Tillväxtanalys samlar och analyserar kortfattat och två gånger per år händelser, trender och utvecklingsmönster i omvärlden som är strategiskt viktiga för Sveriges tillväxt. Underlaget är framtaget av Tillväxtanalys kontor i Brasilien, Indien, Japan, Kina, Stockholm och USA. I rapporteringen ingår också en beskrivning av utvecklingen i Sydkorea och i utvalda europeiska länder.

Dnr: 2014/107

Myndigheten för tillväxtpolitiska utvärderingar och analyser
Studentplan 3, 831 40 Östersund
Telefon: 010 447 44 00
Fax: 010 447 44 01
E-post: info@tillvaxtanalys.se
www.tillvaxtanalys.se

För ytterligare information kontakta: Martin Wikström
Telefon: +46 10 447 44 73
E-post: martin.wikstrom@tillvaxtanalys.se

Förord

På uppdrag av Näringsdepartementet sammanställer Tillväxtanalys två gånger per år händelser, trender och utvecklingsmönster som är strategiskt viktiga för Sveriges tillväxt. Underlaget är framtaget av Tillväxtanalys utlandskontor och rapporteringen sker inom följande områden:

- Energi och hållbar utveckling
- Infrastruktur och transporter
- Innovation och näringslivsutveckling
- Informations- och kommunikationsteknik (IKT)
- Livsvetenskaper och hälso- och sjukvård
- Forsknings-, innovations- och utbildningspolitik

Denna rapport behandlar temat livsvetenskaper och hälso- och sjukvård. Det finns ytterligare fem rapporter, en för vart och ett av ovanstående teman. Dessa kan hämtas på www.tillvaxtanalys.se. Rapporterna har den gemensamma huvudtiteln Hänt i världen hösten 2014.

Tveka inte att kontakta oss om du har frågor eller vill ha ytterligare information om någon specifik del eller fråga.

Tematiskt ansvariga:

Energi och hållbar utveckling:	Mats Engström
Infrastruktur och transporter:	Mats Engström
Innovation och näringslivsutveckling:	Andreas Larsson
Informations- och kommunikationsteknik (IKT):	Andreas Larsson
Livsvetenskaper och hälso- och sjukvård:	Martin Wikström
Forsknings-, innovations- och utbildningspolitik:	Martin Wikström

Stockholm, september 2014

Enrico Deiacio
chef för avdelningen Innovation och globala mötesplatser

Innehåll

Antibiotikaresistens och jakten på nya läkemedel	7
Diskussion och analys	7
1 USA: Antibiotikaresistens och policys för att möta marknadsmisslyckandet	9
1.1 Inledning.....	9
1.2 Brist på antibiotika-policys orsakar höga dödstal i USA	9
1.3 Brist på policys och nya antibiotika är ett växande problem i USA.....	9
1.4 Federala policyförslag och lagar.....	10
1.5 PCAST, President's Council of Advisors on Science and Technology	11
1.6 Biomedical Advanced Research and Development Authority och dess partnerskap med läkemedelsbolag	12
1.7 CDC, Centers for Disease Control and Prevention	13
1.8 Andra exempel på amerikanska strategier mot antibiotikaresistens.....	13
2 Antibiotikaresistens – Storbritannien.....	15
3 Bekämpning av antimikrobiell resistens i Frankrike	18
4 Antimikrobiell resistens i Brasilien.....	19
4.1 Bakgrund.....	19
4.2 Regleringar och politiska ingripanden	19
4.3 Aktörer.....	20
4.4 Diskussion.....	20
5 Antibiotikaresistens i Japan – problem och initiativ för nya läkemedel.....	21
5.1 Problemen med infektioner ökar.....	21
5.2 Organisationer för övervakning och rapportering	21
5.3 Policyåtgärder och industriella initiativ.....	22
5.3.1 Offentligt – privat samarbete	22
5.3.2 Industriella initiativ.....	22
5.3.3 Användning i djurhållningen oreglerad.....	22
6 Sydkorea: Åtgärderna mot antibiotikaresistens har accelererat.....	23
6.1 Oroliga politiker	23
6.2 Övervakningssystem	23
6.3 Resistens i mat och miljösammanhang	24
7 Indien: Antibiotikaresistens och policys för att möta marknadsmisslyckandet.....	26
7.1 Inledning.....	26
7.2 National Policy for Containment of Antimicrobial Resistance	26
7.3 Chennaideklarationen	26
7.4 Forskningsfinansiering	27
7.5 Förbättrad sjukvårdsinfrastruktur för att motverka spridning av antibiotikaresistens	28
7.6 Internationellt samarbete.....	28
7.7 Exempel på den indiska läkemedelsindustrins delaktighet i forskning om antibiotikaresistens.....	28
8 Kina: Kampen mot antibiotikaresistens	29
8.1 Forskning i ett tidigt skede.....	29
8.2 Antibiotikaresistens	29
8.3 Antibiotikaforskning	30
8.4 Riktade insatser för utveckling av nya antibiotikum	30
8.5 Diskussion.....	31

Antibiotikaresistens och jakten på nya läkemedel

Diskussion och analys

Den ökande förekomsten av antimikrobiell resistans (AMR), inklusive antibiotikaresistens, är en av de största långsiktiga utmaningarna för människors och djurs hälsa världen över. Motåtgärderna innehåller många komponenter och utmaningar inklusive att:

- reducera överförskrivningen av antibiotika,
- motverka onödig preventiv användning av antibiotika i djur,
- förbättra processer för prevention och kontroll av infektioner,
- förbättra rapportering om resistensfall samt uppbyggnaden av databaser,
- förbättra tillgång till data för forskning, kontroll och andra åtgärder,
- förbättra utbildning av vårdpersonal samt allmänheten,
- utveckla av nya läkemedel, behandlingar och diagnosmetoder och
- stärka internationellt samarbete.

I samtliga länder som beskrivs här finns en **medvetenhet** om problemen. Samtidigt finns i vissa länder, som Brasilien och Indien, andra kostsamma hälsoproblem som överskuggar AMR-problemen i vardagen. De flesta av länderna har implementerat **rapporteringsystem** för resistenta infektioner men dessa är inte alltid obligatoriska, vilket gör att de är av begränsad nytta. Många har också **upplysningskampanjer** och gör **utbildningsinsatser** riktade mot såväl personal i vårdsektorn, som allmänheten.

Ett av de största problemen i sammanhanget är att relativt få nya **antibiotika** har utvecklats under senare år, samt att det finns ett stort behov av förbättrade **diagnostiska metoder**. En bidragande orsak till detta är bristen på incitament för kommersiell utveckling av nya antibiotika beroende på faktorer som att:

- nya antibiotika i första hand ska användas som sistahandsalternativ och för korta behandlingar,
- antibiotika kan ha kort terapeutisk livslängd till följd av ny resistensutveckling,
- suboptimala regelverk för läkemedelsutveckling och kliniska prövningar, som inte gynnar snabb utveckling av samhällskritiska läkemedel.

De metoder som används, eller diskuteras, för att **stimulera framtagandet** av nya antibiotika inkluderar bland annat reformer av **regelverken** för läkemedelsgodkännanden, och USA har förlängt läkemedelstillverkarnas exklusivitet med fem år för antibiotika som kan behandla allvarliga bakterieinfektioner. Dessutom krävs sannolikt accelererade processer för **kliniska prövningar** av viktiga antibiotika. Det amerikanska läkemedelsverket, FDA, kan numera vara något mer flexibelt med de regulatoriska krav som ställs på ny antibiotika.

Ökad **offentlig forskningsfinansiering**, och olika **pris**, kan, som föreslås i USA, användas för att stimulera utvecklingen av nya diagnostiska metoder och läkemedel. Dessutom anses, i bland annat USA, Japan och Storbritannien, **offentligt-privata partnerskap** vara bra för att snabba på utvecklingen. I Japan används exempelvis sådana för att utveckla nya

terapier för infektionssjukdomar i utvecklingsländer, och i USA har den federala myndigheten Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA) ingått en strategisk allians med GlaxoSmithKline (GSK). BARDA stöttar även andra läkemedelsbolag i deras arbete med att ta fram nya antibiotika. Läkemedel som tagits fram genom samarbetet får säljas av bolaget kommersiellt, men ska också tillgängliggöras vid eventuella kriser.

Även kinesiska ansträngningar är av intresse och antibiotikaforskning utgör en del av landets så kallade megaprojekt för läkemedelsutveckling. Landet riktar mer forskningsmedel mot området än tidigare och använder sig dessutom av gemensamma forskningsplattformar för företag, universitet och institut.

Prissättning av nya samhällskritiska läkemedel och diagnostiska metoder är ett komplext problem. En **brittisk rapport** framhåller exempelvis att sjukvården mycket väl kan ge potentiellt onödiga behandlingar med bredspektrumantibiotika istället för att använda en nytt dyrare diagnostiskt verktyg. Detta kan vara kortsiktigt ekonomiskt fördelaktigt men torde vara långsiktigt negativt. Eftersom nya antibiotika bör användas sparsamt är det dessutom sannolikt viktigt att hitta prissättningsmetoder, internationellt, som gör antibiotika-utveckling intressant men som inte belönar volymförsäljning.

Storbritannien formulerade under 2013 en strategi för att möta AMR, och under 2014 har en utredning tillsatts som ska diskutera de ekonomiska förutsättningarna relaterade till området. I USA undertecknade presidenten nyligen ett **dekret** med ett flertal direktiv ämnade att begränsa ökningen av antibiotikaresistenta bakterier. Detta skedde samtidigt som **två federala rapporter** gällande antibiotikaresistens offentliggjordes: en nationell strategi mot antibiotikaresistenta bakterier och en rapport från presidentens vetenskapliga råd PCAST, President's Council of Advisors on Science and Technology. Dessa rapporter kommer att diskuteras vidare i en separat rapport från Tillväxtanalys.

Problematiken runt antimikrobiell resistens är **internationell** och globala lösningar måste därför hittas för att lösa de mångfacetterade problemen. Detta är en synnerligen komplex utmaning givet heterogeniteten mellan länder och de hälsoutmaningar de står inför. Sverige är sedan ett flertal år pådrivande i att hitta lösningar, och var exempelvis initiativtagare till TATFAR-avtalet (Transatlantic Task Force on Antimicrobial Resistance) mellan USA och EU 2009.

1 USA: Antibiotikaresistens och policys för att möta marknadsmisslyckandet

1.1 Inledning

Få tvivlar på antibiotikans betydelse för modern medicin, men dessvärre kommer vi aldrig att vinna en fullständig seger över mikroberna. Detta då de finns överallt och vidareutvecklas av selektivt tryck. Kampen och förhållandet mellan människor och mikrober kommer därför alltid att kräva vår uppmärksamhet, i synnerhet ju mer globaliserade vi blir.

1.2 Brist på antibiotika-policys orsakar höga dödstal i USA

Årligen får fler än två miljoner människor i USA allvarliga bakterieinfektioner som är resistenta mot en eller flera av de antibiotika som normalt används för behandling. Som en direkt konsekvens dör minst 23 000 människor varje år av antibiotikaresistenta infektioner. Antibiotika kan också orsaka infektioner när ”normala” bakteriebalanser rubbas. Ett exempel är tarmbakterien *Clostridium difficile* (*C. difficile*) som får 250 000 amerikaner att årligen uppsöka sjukhus ety antibiotika slår ut den normala tarmfloran, vilket i sin tur ger gynnsamma tillväxtförhållanden för denna bakterie. Av dessa patienter dör minst 14 000 varje år, vilket alltså inte inkluderas i dödstalen för antibiotikaresistenta infektioner.¹ Förutom dödstal, lidande och hälsoaspekter av antibiotikaresistens finns även stora samhällsliga kostnader; USA:s sjukvårdskostnader för antibiotikaresistenta infektioner uppskattas till över 20 miljarder USD årligen, motsvarande 140 miljarder SEK.²

Ett viktigt motmedel mot ökande resistens är mer begränsad och exklusiv användning av antibiotika. I dag används 80 procent av all antibiotika proaktivt inom djurhållningen, främst genom små doser för att främja tillväxt och förebygga sjukdomar.³ När det amerikanska läkemedelsverket Food and Drug Administration, FDA, år 2013 bad de 26 största antibiotika-producenterna att överväga att ta bort de delar av etiketttexterna som angav ”för produktionsändamål” som ett användningsområde för antibiotika till djurhållning – så gjorde 25 av bolagen det frivilligt. De 25 bolagen stod år 2011 för 99,95 procent av försäljningen ämnad för djurhållning.⁴ Det finns således många optimeringsmöjligheter gällande nyttjandet av antibiotika. Andra viktiga delar i motståndet mot resistensutveckling är att utveckla bevakningssystem för resistenta infektioner, minimera bakterieinfektioner, medvetandegöra sjukvårdspersonal och patienter om antibiotikaresistens, minska förskrivningen och utveckla en mer tillgänglig och precis diagnostik.

1.3 Brist på policys och nya antibiotika är ett växande problem i USA

Utvecklingen av nya antibiotika går allt långsammare. Mellan 1930 och 1970 utvecklades tolv klasser av antibiotika, till skillnad mot endast två de följande 40 åren, 1970–2010 (den

¹ CDC, Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.

² APUA, 2010, The cost of antibiotic resistance to US families and the health care system.

³http://www.whitehouse.gov/sites/default/files/microsites/ostp/PCAST/transcript_pcast_meeting_04.04.14_final.pdf

⁴<http://www.fda.gov/AnimalVeterinary/SafetyHealth/AntimicrobialResistance/JudiciousUseofAntimicrobials/ucm390738.htm>

senaste kom 1987). Mellan 1983 och 1987 godkände FDA sexton nya antibiotika, men sammanlagt endast fem stycken under den lika långa tidsperioden 2003-2007.⁵

För läkemedelsindustrin finns få incitament att investera i nya antibiotika. Dels för att det är en begränsad marknad – antibiotika riktas ofta mot en variant av en bakteriestam, men också för att en patient använder antibiotika en till två veckor, vilket kan jämföras med läkemedel mot kroniska sjukdomar där behandling ofta ges livet ut. Nya antibiotika används ofta som en sista utväg, vilket ytterligare minimerar marknadens storlek. Slutligen gör det stora antalet generiska läkemedel att priserna hålls nere, även för innovativa läkemedel. Läkemedelsbolag som jobbar mot mikrobiell resistens får således höga utvecklingskostnader med begränsat användande av sina produkter.

Tveklöst är växande antibiotikaresistens både en nationell och internationell angelägenhet i USA. År 2013 kom en uppmärksam rapport från det amerikanska smittskyddsinstitutet CDC, Centers for Disease Control and Prevention, där antimikrobiell resistens lyftes som ett av landets största folkhälsoproblem.⁶ Under våren har den amerikanske presidentens vetenskapliga råd PCAST, President's Council of Advisors on Science and Technology, arbetat med en övergripande antibiotika-rapport som föreslår ett samlat policygrepp för hur USA bör agera på området.⁷ PCAST-rapporten offentliggjordes den 18 september 2014, parallellt med ett dekret från President Obama samt en nationell strategi mot antibiotikaresistenta bakterier.^{8,9} Vidare tillkännagavs ett pris på 20 miljoner USD ämnat att stimulera utvecklingen av diagnostiska test som kan identifiera antibiotikaresistenta infektioner.¹⁰

Nedan beskrivs några amerikanska policyinitiativ ämnade att bryta marknadsmisslyckandet och istället stimulera forskning och utveckling av nya antimikrobiella läkemedel.

1.4 Federala policyförslag och lagar

I slutet av 2013 presenterades lagförslaget ADAPT, Antibiotic Development to Advance Patient Treatment, som möjliggör för FDA att, vid livshotande infektioner, godkänna ny antibiotika efter mindre rigorösa kliniska studier.¹¹ Men ADAPT-förslaget har fastnat i en politisk låsning och bedöms ha liten chans att gå vidare.

ADAPT-lagförslaget bygger i sin tur på lagen GAIN, Generating Antibiotic Incentives Now, vilken signerades av president Obama sommaren 2012, och som förlänger läkemedelstillverkarnas exklusivitet med fem år (från 12 till 17 år) för antibiotika som kan behandla livshotande bakterieinfektioner.¹² Tack vare GAIN-lagen har FDA möjlighet att vara mer flexibla gällande de regulatoriska krav som ställs på nya antibiotika, vilket många aktörer upplevt som positivt.¹³ Kritiska röster menar dock att ju mer flexibla FDA blir och ju fler möjligheter de får att snabbt godkänna ny antibiotika, desto mindre exklusivt blir det

⁵ PCAST, 2012, Report to the President on propelling innovation in drug discovery, development and evaluation.

⁶ CDC, Antibiotic resistance threats in the United States, 2013

⁷ PCAST, 2014, Report to the President on combating antibiotic resistance

⁸ White House, 2014, National Strategy for combating antibiotic-resistant bacteria

⁹ Executive Order, September 18, 2014, Combating Antibiotic-Resistant Bacteria

¹⁰ http://www.nih.gov/about/director/09182014_statement_brain-amr.htm

¹¹ <https://www.govtrack.us/congress/bills/113/hr3742/text>

¹² <https://www.govtrack.us/congress/bills/112/hr2182/text>

¹³ <http://www.biotech-now.org/health/2013/10/gain-act-a-great-first-step#>

med de nya antibiotika som godkänns – vilket ytterligare minskar intresset att utveckla nya.¹⁴

En annan lag som berör FDA är FDASIA, Food and Drug Administration Safety and Innovation Act. FDASIA-lagen signerades av president Obama sommaren 2013, och utökar FDA:s möjligheter att främja och skydda folkhälsan, exempelvis genom att stimulera innovationer vilka kan påskynda patienters tillgång till säkra och effektiva läkemedel.¹⁵

Ett ytterligare exempel på ett lagförslag som relaterar till antibiotikaresistens är STAAR Act, Strategies to Address Antimicrobial Resistance, som förordar samordning och förstärkning på federal nivå gällande antimikrobiell resistens samt betonar vikten av övervakning, förebyggande åtgärder, kontroll och mer forskning.¹⁶ Slutligen finns lagförslaget DISARM Act (Developing an Innovative Strategy for Antimicrobial Resistant Microorganisms), som fokuserar på stimulanser till läkemedelsindustrin för att utveckla nya antibiotika, exempelvis genom ökade ersättningar för antibiotika mot svårbehandlade bakterieinfektioner.¹⁷ DISARM Act föreslår också en ökad samordning på federal nivå mot antibiotika-resistenta bakterier. Såväl DISARM Act som STAAR Act bedöms ha mycket små chanser att bli godkända.

1.5 PCAST, President's Council of Advisors on Science and Technology

Presidentens vetenskapliga råd PCAST, President's Council of Advisors on Science and Technology, har vid flera av sina möten under våren 2014 uppmärksammat antimikrobiell resistens inför en samlande rapport de publicerade den 18 september, 2014.^{18,19}

Framväxten av PCAST-rapporten, parallellt med den amerikanska nationella strategin för antibiotikaresistens, har inneburit ett samlat policy-grepp på hur USA bör agera.²⁰ En del i det nationella strategiarbetet kommer att vara främjande av forskning kring ny antibiotika och diagnostik. En arbetsgrupp ska, på uppdrag av President Obama, presentera förslag på hur myndigheter kan stimulera utvecklingen av nya antibakteriella läkemedel, vacciner, diagnostik och behandlingar för både vård- och jordbrukssektorn.²¹ Vidare ska arbetsgruppen föreslå åtgärder ämnade att utveckla kliniska prövningar, samt alternativ som kan attrahera privata investeringar i utvecklingen av nya antibiotika och diagnostik.

PCAST har även berört antibiotikaresistens i tidigare rapporter, exempelvis i en rapport från 2012 som handlar om forskning, utveckling och utvärdering av nya läkemedel brett.²² Rapporten anser att ett mål bör vara att under de närmsta 10–15 åren fördubbla produktionen av nya terapier för patienter med vars behov inte möts. Detta ska bland annat förverkligas genom stärkt federal forskningsfinansiering, ökad användning av public-private partnership (PPP) och nya regulatoriska vägar för godkännande av läkemedel. Inför skrivandet av rapporten hade PCAST diskussioner och hearings med många olika

¹⁴ <http://www.pharmamedtechbi.com/publications/the-pink-sheet/75/38/antibiotic-development-as-fdas-qidp-list-grows-longer-will-firms-gain-less>

¹⁵ <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticAct/FDCA/SignificantAmendmentstotheFDCA/FDASIA/>

¹⁶ <https://www.govtrack.us/congress/bills/113/hr2285>

¹⁷ <https://beta.congress.gov/bill/113th-congress/house-bill/4187>

¹⁸ <http://www.whitehouse.gov/administration/eop/ostp/pcast/meetings/past>

¹⁹ PCAST, 2014, Report to the President on combating antibiotic resistance

²⁰ White House, 2014, National Strategy for combating antibiotic-resistant bacteria

²¹ Executive Order, September 18, 2014, Combating Antibiotic-Resistant Bacteria

intressegrupper inklusive forskare, läkare, patienter och läkemedelsrepresentanter. Rapporten mynnade ut i åtta rekommendationer för att stimulera nya innovativa terapier och mediciner. En av PCAST-rekommendationerna är att FDA bör erbjuda snabbare processer för kliniska prövningar vid allvarliga tillstånd som infektioner vilka är resistenta mot tillgänglig antibiotika.

1.6 Biomedical Advanced Research and Development Authority och dess partnerskap med läkemedelsbolag

År 2013 tillkännagav det amerikanska hälsodepartementet HHS, Department of Health and Human Services, att en av deras myndigheter, BARDA, Biomedical Advanced Research and Development Authority, ingått i en strategisk allians med läkemedelsföretaget GlaxoSmithKline (GSK). Alliansen är en så kallad public-private partnership och har som mål att utveckla läkemedel för att bekämpa både antibiotikaresistens och bioterrorism.²³ Tanken är att samarbetet ska ge upphov till en pipeline av nya läkemedel i stället för en enda medicin. Arbetet kommer att styras av en gemensam arbetsgrupp som övervakar utvecklingen och fattar beslut om vilka läkemedelskandidater som bör läggas till eller tas ur partnerskapets portfölj. Enligt avtalet får GSK 40 miljoner USD (280 miljoner SEK) från HHS för de inledande 18 månaderna, med möjlighet till sammanlagt 200 miljoner USD (1,4 miljarder SEK) under fem år.

BARDA har inom det *Broad Spectrum Antimicrobials-program*, som myndigheten startade 2010, även gått in i andra strategiska allianser med olika industriella partners. Detta sker för att stötta läkemedelsföretagens befintliga produktutveckling av antibiotika.²⁴ Om ett läkemedel tas fram och godkänns av FDA får läkemedelsbolaget sälja produkten kommersiellt, men antibiotikan tillgängliggörs också vid ett eventuellt allmänt nödläge. Bilden nedan visar de sex produkter som just nu ingår i BARDA:s program.

²² PCAST, 2012, Report to the President on propelling innovation in drug discovery, development and evaluation

²³ <http://www.phe.gov/Preparedness/news/Pages/strategic-alliance-130522.aspx>

²⁴ <http://www.medicalcountermeasures.gov/barda/cbrn/broad-spectrum-antimicrobials.aspx>

Products in the Pipeline Supported by the BARDA Broad Spectrum Antimicrobials Program					
Sponsor	Compound	Development			
		Preclinical	Phase I	Phase II	Phase III
Antibiotics	Achaogen Plazomicin™ (ACHN-490)	Next-generation aminoglycoside: Broad Spectrum Plague, Tularemia and carbapenem resistant <i>Enterobacteriaceae</i> (CRE)			
	Rempex Carbavance™ (carbapenem/ RPX7009)	Carbapenem/β-lactamase inhibitor: Broad Spectrum CRE, complicated urinary tract infections (cUTI), hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia (HAP)/(VAP)			
	Cempra Solithromycin™ (CEM-101)	Next-generation fluoroketolide: Broad Spectrum Anthrax, Tularemia and community-acquired bacterial pneumonia (CABP)			
	Basilea BAL30072	A novel surfactant: Broad Spectrum MDR Gram negative infections			
	CUBRC/ Tetraphase Eravacycline™ (TP-434)	A novel fully synthetic tetracycline: Broad Spectrum Plague, Tularemia and Multi-drug resistant (MDR) infections (cIAI), cUTI			
	GSK A portfolio approach	Broad Spectrum Antibiotic Portfolio A partnership to fund multiple compounds to combat antibiotic resistance at various stages of development			

Disclaimer: The above projects are supported by BARDA's BSA Program utilizing non-dilutive funding via a contract and/or agreement. The stage of development is approximate as of January 2014 (please refer to the sponsors site for updated information). The table represents the compounds most advanced commercial indication being pursued under either a US or International regulatory authority

Figur 1. Strategiska allianser mellan myndigheten BARDA och läkemedelsbolag, ämnade att utveckla ny antibiotika.

Källa: BARDA.

1.7 CDC, Centers for Disease Control and Prevention

Som tidigare nämnts kom det amerikanska smittskyddsinstitutet CDC, Centers for Disease Control and Prevention, med en uppmärksam rapport hösten 2013 som presenterade statistik över USA:s antibiotikaresistens samt en konsekvensanalys och prognos över resistensutvecklingen om inga åtgärder genomförs.²⁵ Våren 2014 begärde CDC en utökning av sin budget med 30 miljoner USD (210 miljoner SEK) per år för att kunna öppna fem laboratorier som ska kunna hjälpa lokala sjukhus med diagnos och behandling vid antibiotikaresistenta infektioner.

CDC är även en av tre statliga myndigheter som utgör styrgrupp för den amerikanska organisationen ITFAR, Interagency Task Force on Antimicrobial Resistance. De andra två är läkemedelsverket FDA och NIH, National Institutes for Health.²⁶ ITFAR bildades 1999 för att koordinera amerikanska myndigheters aktiviteter i kampen mot antimikrobiell resistens, och ett av deras fokusområden är att stimulera utveckling av produkter som kan diagnostisera, förebygga och behandla infektioner orsakade av resistenta mikroorganismer.

1.8 Andra exempel på amerikanska strategier mot antibiotikaresistens

Vid NIH finns centret NIAID, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, som både utför antibiotikaforskning samt finansierar andras. Exempel på NIAID:s strategiska initiativ mot antibiotikaresistens är kliniska prövningar för att optimera användning och behandling av redan godkända antibiotika, forskning kring eventuella bakteriella vaccinkandidater samt grundforskning kring resistensutveckling hos mikrober.²⁷ Nyligen utlyste NIAID forskningsmedel för utveckling av diagnostik som snabbt identifierar

²⁵ CDC, Antibiotic resistance threats in the United States, 2013.

²⁶ <http://www.cdc.gov/drugresistance/itfar/index.html>

²⁷ NIH, 2014, NIAID's Antibacterial Resistance Program: Current Status and Future Directions.

bakterier vilka vanligtvis orsakar antibakteriella infektioner på sjukhus. Varje ansökan måste ha minst en industriell partner.²⁸

FDA är förstås en nyckelaktör i många av de policy-initiativ som rör utveckling av ny antibiotika. Myndigheten har dels en egen strategi mot antimikrobiell resistens,²⁹ men deltar även i många av de nätverk som arbetar för att öka antalet nya antibiotika. Ett av FDA:s egna nätverk är Center for Drug Evaluation and Research' (CDER) Antibacterial Drug Development Task Force. CDER är en avdelning vid FDA och dess antibakteriella nätverk är ett samarbete med många externa intressegrupper ämnat att stimulera och påskynda forskning och utveckling av ny antibiotika.³⁰ Nätverket ska bland annat undersöka nya metoder som kan underlätta läkemedelsutveckling av antibiotika, utvärdera FDA:s regulatoriska verksamhet gällande ny antibiotika samt delta i diskussioner om läkemedel, studiedesign och analysmetoder.

²⁸ <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2014/Pages/AntimicrobialResistanceRFA-.aspx>

²⁹ <http://www.fda.gov/animalveterinary/guidancecomplianceenforcement/guidanceforindustry/ucm216939.htm>

³⁰ <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm317207.htm>

2 Antibiotikaresistens – Storbritannien

Att motverka antimikrobiell resistens (AMR) – särskilt antibiotikaresistens – har hög politisk prioritet i Storbritannien. I september 2013 presenterade regeringen en femårsplan: *UK Five Year Antimicrobial Resistance Strategy 2013-2018*.³¹ I dokumentet satte regeringen upp åtgärdsplaner inom sju områden:

- Förbättra åtgärder för prevention och kontroll av infektioner hos människor och djur.
- Förbättra hur förskrivning av läkemedel sker.
- Förbättra yrkesutbildning och engagera allmänheten.
- Utveckla nya läkemedel, behandlingar och diagnosmetoder.
- Förbättra tillgången till och användningen av undersökningsdata i human- och djursektorerna.
- Bättre identifiering och prioritering av forskningsbehoven kring AMR för att fokusera aktiviteten och förbättra förståelsen.
- Stärka det internationella samarbetet.

I juli 2014 publicerade en parlamentarisk kommitté, House of Commons Science and Technology Committee, sin rapport *Ensuring Access to Working Microbials*.³² I rapporten konstaterar kommittén bland annat att det finns ett starkt tryck på läkare från patienterna att förskriva antibiotika, även när detta inte är nödvändigt. En undersökning bland brittiska läkare 2014 visade att 45 procent av dessa har förskrivit antibiotika trots att de vetat att det inte skulle hjälpa.³³ Bättre utbildning av vårdpersonal och ett större fokus på att förebygga AMR är, enligt kommittén, nödvändiga steg för att minska onödig förskrivning av antibiotika. Man konstaterar dock att det är ofrånkomligt att strategiska mål såsom hushållning med antibiotika får svårt att prioriteras framför ”taktiska” dagliga mål i sjukvården. Detta innebär att det måste finnas klara ansvars- och riktlinjer för korrekt användning av antibiotika inom det offentliga vårdssystemet NHS.

Ett område där kommittén identifierar att det ekonomiska systemet, bland annat inom NHS, utgör ett hinder rör diagnostik. För att minska eller förhindra onödig användning av antibiotika är det angeläget att ha tillgång till diagnosmetoder som snabbt identifierar exakt vilka patogener som patienten bär på, samt vilka eventuella resistensmekanismer dessa har.

Om nya diagnosmetoder är dyrare än befintliga ligger det nära till hands inom sjukvårdssystemet att väga kostnaden för en dyrare diagnosmetod emot den relativt billiga antibiotikabehandlingen. Ur vårdgivarens perspektiv är det en rimlig avvägning, men ur ett AMR-perspektiv är den kontraproduktiv. Oviljan att använda dyrare diagnosmetoder är naturligtvis också ett hinder för metodutveckling. I kommittérapporten nämns förslag om att samla offentliga finansierare och regeringar till att skapa ett globalt pris på

³¹ https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/244058/20130902_UK_5_year_AMR_strategy.pdf

³² <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm201415/cmselect/cmsctech/509/50902.htm>

³³ The Guardian 19 augusti 2014, *Antibiotics wrongly prescribed by many GPs survey finds*, <http://www.theguardian.com/society/2014/aug/19/antibiotics-wrongly-prescribed-by-many-gps-survey-finds>

uppskattningsvis 50 till 100 miljoner dollar för att ta fram snabba och precisa diagnosverktyg för exempelvis lunginflammation.

Ett annat initiativ är det ”katapultcenter”, som skapas av den brittiska innovationsmyndigheten Technology Strategy Board (TSB), med inriktning på forskning och utveckling av diagnostik för ”precisionsmedicin” för att ta fram kostnadseffektiva sätt att ge rätt behandling till rätt patient vid rätt tillfälle.³⁴ Just diagnostik för att förbättra antibiotikaanvändningen är ett angeläget område för centret att fokusera på, framhåller kommittén.

En viktig del av problemet med AMR är svårigheten att få fram nya antibiotika. Under de senaste 20-25 åren har antalet större läkemedelsbolag som är inblandade i utvecklingen av ny antimikrobiella läkemedel sjunkit från ett tjugotal till fyra. Skälet till detta är att avkastningen på FoU inom antibiotika är väsentligt lägre än inom andra läkemedelsområden. Detta marknadsmisslyckande beror i sin tur på ett antal orsaker:³⁵

- **Begränsad användning:** Nya antibiotika används ofta som ett sista hands- alternativ - sparsamt och för korta behandlingar. I jämförelse med exempelvis psykofarmaka eller cancerläkemedel, som kan användas för perioder upp till flera år, gör detta det svårare för antibiotika att ge avkastning på forskningsinvesteringarna.
- **Lågt pris:** Antibiotika är traditionellt relativt billiga läkemedel, där priset kan ligga på en tusendel av de dyraste cancerläkemedlen.
- **Kort livstid:** Nya antibiotika kan ha mycket kort livslängd. Resistens kan utvecklas mot nya substanser relativt snabbt, i vissa fall redan under de kliniska prövningsstadierna.
- **Svårigheter med kliniska prövningar:** Kliniska prövningar av antibiotika kan vara särskilt svåra eftersom det ofta inte är helt fastställt vilken sjukdom som patienterna behandlas för, och diagnoser kan ta tid.

Kommittén konstaterar att nära samarbete mellan privata företag och offentliga aktörer är nödvändigt för att få fram nya läkemedel och metoder. Man uppmanar därför regeringen att inkludera medlemmar från näringslivet i den styrgrupp som tillsatts i samband med regeringens femårsstrategi för AMR.

När det gäller att skapa marknadsincitament för att stärka utvecklingen av nya antibiotika nämner kommittén en rad åtgärder som föreslagits. I synnerhet utvecklingen av nya prissättningsmodeller där försäljningsvolymen frikopplas från försäljningsintäkter har nämnts som en angelägen reform. Den rådande prissättningsmekanismen för läkemedel i Storbritannien syftar bland annat till att få ett snabbt genomslag för användningen av nya läkemedel inom NHS. Detta är önskvärt i de flesta fall, men när det gäller nya antibiotika vill man istället att de ska förskrivas till patienter endast om redan använda läkemedlen är verkningslösa.

Förlängd giltighet för patent på antibiotika har tagits upp som ett sätt att öka avkastningen på forskningsinvesteringar, men man konstaterar också att det samhället vill uppnå är att nya antibiotika ska finnas tillgängliga – inte nödvändigtvis användas i stora volymer. En

³⁴ Se: https://www.innovateuk.org/healthcare#search=search&query_string=2014-02-&start=0&fi%5Bperiod%5D=all_time&fi%5Bsort%5D=score

³⁵ House of Commons Science and Technology Committee (2014), *Ensuring Access to Working Microbials*, ss. 30-31.

utsträckt patenntid kan inte enskilt lösa problemet med svaga marknadsincitament. Andra förslag som nämns av kommittén är offentlig-privat samverkan (OPS) i finansieringen av antimikrobiell forskning, för att hitta en effektiv finansiell riskfördelning mellan privata och offentliga aktörer. Överhuvudtaget betonas starkt behovet av forskningsamarbete mellan offentliga och privata aktörer. Angelägen forskning berör inte bara nya antimikrobiella läkemedel, utan också alternativa behandlingar som minskar behovet av antibiotikaanvändning.

I och med svårigheterna att genomföra kliniska prövningar för antibiotika anser flera representanter för läkemedelsindustrin att regleringen kring dessa bör ses över. I någon mån har en förändring redan skett: sedan mars 2014 kan patienter få tillgång till läkemedel som fortfarande är i fas 2 av kliniska prövningar.³⁶

Ett annat brittiskt initiativ med särskilt fokus på de ekonomiska förutsättningarna relaterade till AMR är en särskild utredning som tillsattes i juli 2014.³⁷ Utredningen finansieras gemensamt av den brittiska regeringen och forskningsstiftelsen Wellcome Trust. Utredningen leds av ekonomen Jim O'Neill och kommer att behandla följande frågor:

- Utveckling och användning av samt regelverk kring antimikrobiella läkemedel, särskilt antibiotika, och hur man kan göra investeringar i nya antibiotika mer attraktivt för läkemedelsföretag och andra finansiärer.
- Balansen mellan effektiva och hållbara incitament för investeringar, och behovet av att spara på antimikrobiella läkemedel så att de förblir effektiva så länge som möjligt.
- Hur regeringar och andra finansiärer kan stimulera investering i nya antimikrobiella läkemedel, samt tidsperspektiv och mekanismer för genomförande.
- Ökat internationellt samarbete i frågan och stöd för internationella åtgärder, inklusive ett mycket närmare samarbete med låg- och medelinkomstländer.

Utredaren ska arbeta självständigt från regeringen, med full frihet att ta in underlag och frågeställningar som han finner lämpligt. Utredningen ska lämna en rapport under 2015, och ett slutbetänkande med rekommendationer under 2016.

³⁶ <https://www.gov.uk/government/news/cutting-edge-drugs-to-be-fast-tracked-to-patients>

³⁷ <http://www.wellcome.ac.uk/News/Media-office/Press-releases/2014/WTP056762.htm>

3 Bekämpning av antimikrobiell resistens i Frankrike

Frankrike har goda erfarenheter av informationskampanjer för att minska trycket från patienter på förskrivande läkare att skriva ut antibiotika. Trots detta är antibiotikakonsumtionen väsentligt högre än i norra Europa. I en femårsplan för att motverka AMR trycker man på att involvera alla aktörer, men betonar inga särskilda satsningar för att förbättra marknadsmekanismerna kring antibiotikaframtagning eller användning.

Frankrike har, i likhet med södra Europa i stort, sedan länge såväl högre antibiotikakonsumtion som högre förekomst av AMR. 2002 hade Frankrike högst antibiotikaanvändning i Europa och regeringen initierade en kampanj för att minska konsumtionen. Särskilt riktade kampanjen in sig på att minska antibiotikaanvändningen mot luftvägsinfektioner hos barn, som stod för 40 procent av förskrivningen.

Kampanjen med sin slogan ”*les antibiotiques, c’est pas automatique*” har upprepats under förkylningssäsongen sedan dess. Målet som sattes upp för kampanjen var att minska antibiotikaförskrivningen med 25 procent under fem år, vilket överträffades genom en minskning med 26,5 procent. Trots att kampanjen hålls fram som en framgång är Frankrike fortfarande ett av de länder i Europa som har högst antibiotikakonsumtion; långt mindre än Grekland och Cypern men cirka 30 procent högre än genomsnittet i Europa.

Politiken för att motverka AMR och säkerställa att det finns fungerande antimikrobiella läkemedel formulerades i en femårig beredningsplan för perioden 2011-2016.³⁸ Planen betonar behovet av att mobilisera alla aktörer som är inblandade i livsrytmen för antibiotika: befolkningen i stort, patienter och deras anhöriga, förskrivande läkare, vårdgivande institutioner, myndigheter som definierar kraven för utbildningar inom vård- och hälsoområdet, forskningssamhället, läkemedelsföretag och så vidare. Planen innehåller ett mål om att minska antibiotikakonsumtionen med 25 procent under femårsperioden. Detta ska uppnås genom en strategi som bygger på tre delar:

- **Effektivare vård av patienter**, vilket bland annat bygger på att vårdgivare har tillgång till bra verktyg för att fatta rätt beslut (som till exempel diagnosmetoder), och har rätt utbildning och kunskap kring bakteriella infektioner, användning av antibiotika och utveckling av antibiotikaresistens. Det krävs också att patienterna accepterar den vård de erbjuds. Planen innehåller åtgärder för att förbättra reglerna kring antibiotikaanvändning, information och utbildning till vårdpersonal samt medvetandehöjande insatser riktade mot allmänheten.
- **Bevara effektiviteten hos antibiotika**. Detta bygger på att bättre identifiera och förstå hoten mot existerande antimikrobiella läkemedel. Planen innehåller åtgärder för att stärka kunskapen och datainsamlingen relaterad till antibiotikakonsumtion och antibiotikaresistens, förbättra användningen av antibiotika så att rätt läkemedel används mot rätt typ av infektion samt stärka översynen av antibiotikaförskrivning.
- **Främja forskning** för att säkerställa tillgången på fungerande antibiotika. Bland åtgärderna för att bidra till detta ingår att definiera prioriterade forskningsområden.

³⁸ <http://www.sante.gouv.fr/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques.html>

4 Antimikrobiell resistens i Brasilien

4.1 Bakgrund

Den ökande förekomsten av antimikrobiell resistens (AMR) är ett globalt problem, och Brasilien är inget undantag. Landet är av kontinental proportion och de utmaningar som AMR innebär varierar därför mellan regionerna.

Brasilien har uppvisat högre nivåer av bakterieresistens än Europa och USA,³⁹ och även vid de mest framstående vårdenheterna ökar AMR-problematiken. En nationell databas samlar information om resistent infektioner från intensivvårdsenheter över hela landet, statistiken är dock mycket osäker eftersom sjukhusen inte är skyldiga att rapportera data.⁴⁰ Preliminära studier indikerar att resistens är mer vanligt förekommande i landets mer utvecklade regioner, som delstaterna São Paulo och Rio de Janeiro.

4.2 Regleringar och politiska ingripanden

Brasiliens hälso- och sjukvårdssystem står inför svåra utmaningar. Landet har fortfarande stora problem med vanliga infektionssjukdomar som malaria, denguefeber och tuberkulos. Samtidigt finns problem som är typiska för mer utvecklade länder, exempelvis AMR.

1998 tillkom en lag som gjorde det obligatoriskt för alla brasilianska sjukhus att inrätta särskilda åtgärdsprogram för att förebygga vårdrelaterade infektioner (PCIH – Programa de Prevenção e Controle de Infecção Hospitalar). Sjukhusen måste också ha en kommitté som ansvarar för att samordna olika åtgärder, däribland övervakning och initiativ för att främja en rationell användning av antibiotika.⁴¹

2010 antogs en ny förordning som gör det obligatoriskt för alla hälso- och sjukvårdsinrättningar i landet att tillhandahålla alkohollösningar för handdesinfektion.⁴² Samtidigt gjordes ansträngningar för att öka medvetenheten om betydelsen av desinfektion och att tvätta händerna. Även om dessa initiativ kan verka enkla, och kanske till och med var överflödiga vid landets bättre sjukhus, så har de lett till stora förändringar av praxis vid de (många) enklare vårdenheterna.

Självmedicinering med antibiotika har varit vanligt förekommande i det brasilianska samhället.⁴³ Den nationella myndigheten för hälsoövervakning har därför skapat en ny förordning som förhindrar försäljning av antibiotika utan recept.^{44,45} Brasilien har dock över 47 000 apotek,⁴⁶ och i praktiken är det fortfarande ofta möjligt att köpa antibiotika över disk.⁴⁷

³⁹ Rossi F (2011). *The challenges of antimicrobial resistance in Brazil*. *Clinical Infectious Diseases* 2011, 52 (9): 1138-1143.

⁴⁰ Gales, Ana Cristina (2014). Interview conducted with Gales, a professor in Infectious Diseases at the Escola Paulista de Medicina, Federal University of Sao Paulo (UNIFESP). [19/08/2014]

⁴¹ http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html

⁴² <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/105968-42.html>

⁴³ Haak, H. (1988). *Pharmaceuticals in two Brazilian villages: lay practices and perceptions*. *Soc.Sci. Med.* 27:1415-142.

⁴⁴ <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/106005-44.html>

⁴⁵ <http://www.anvisa.gov.br/sngpc/Documentos2012/RDC%202011.pdf?jornal>

⁴⁶ <http://veja.abril.com.br/noticia/saude/a-era-pos-antibiotico>

⁴⁷ <http://atarde.uol.com.br/materias/1479545/>

4.3 Aktörer

Generellt sett verkar inte AMR betraktas som ett högprioriterat problem av de politiska beslutsfattarna. De få initiativ som finns befinner sig i relativt tidiga stadier.

Hälsoministeriet (ansvarar för övergripande strategier och politiska riktlinjer) och den nationella myndigheten för hälsoövervakning, ANVISA (ansvarar för att samordna åtgärder för förebyggande och kontroll av sjukdomar), är de viktigaste centrala aktörerna. Utöver dessa finns bland annat ett AMR-nätverk (Rede RM) och CATREM. CATREM är en rådgivande grupp som har inrättats för att hjälpa ANVISA:s styrelse att ta fram standarder och åtgärder för övervakning, kontroll och förebyggande av AMR inom hälso- och sjukvården. Den tillsattes 2012 och sammanträder två gånger per år.⁴⁸

Rede RM är också kopplat till ANVISA, och är ett nätverk bestående av sjukhus och laboratorier. Nätverket syftar till att minska uppkomsten och spridningen av antimikrobiell resistens inom hälso- och sjukvården genom kunskaps spridning, förebyggande verksamhet och kontroll. Rede RM skapades 2005, men först 2011 kunde det skapa en landsomfattande databas för rapportering av resistenta infektioner vid intensivvårdsenheter. En nyligen utgiven rapport⁴⁹ visar på cirka 19 000 AMR-fall (för tio utvalda mikroorganismer) vid 908 sjukhus under 2012. Det bör noteras att rapportering fortfarande är frivillig för sjukhusen.

Det är intressant att notera att läkemedelssektorn inte är en nämnvärt aktiv aktör vad gäller AMR i Brasilien, och inte heller verkar ha särskilt många incitament för att delta på nationell nivå. På den akademiska fronten utför National Council for Research and Development (CNPq) vissa stimulansåtgärder för forskning och innovation inom hela sjuk- och hälsovårdssektorn. Dessutom finns ett fåtal mer specifika initiativ av begränsad betydelse.

4.4 Diskussion

Det sätt på vilket de brasilianska myndigheterna hanterar AMR, och de strategier och den politik som utformats, tyder på att problemet ännu inte betraktas som högprioriterat. Icke desto mindre har landet potential att spela en viktig roll i kampen mot AMR.

Som ovanstående diskussion visar har Brasilien en lång väg kvar att gå. Det är exempelvis känt att AMR är ett problem som rör flera sektorer, och en av landets utmaningar är att integrera åtgärder inom dessa. Jordbruksministeriet reglerar användningen av antibiotika för djurbesättningar, och trots att det finns förordningar som begränsar användningen av antibiotika i tillväxtfrämjande syfte hos fåglar och grisar, finns det endast små tecken på interaktioner och utbyte mellan jordbruksministeriet och hälsoministeriet i AMR-frågor.

Avsaknaden av tillförlitliga och uppdaterade data om AMR skapar även svårigheter för beslutsfattarna. En viktig utmaning är att skapa välfungerande datainsamlingssystem.

⁴⁸ <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu++noticias+anos/2012+noticias/anvisa+cria+camara+tecnica+de+resistencia+microbiana>

⁴⁹ <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/f36b2d004380ce7fba2afadb8dfacc6d/Seguran%C3%A7a+e+qualidade+em+servi%C3%A7os+e+sa%C3%BAde+n7.pdf?MOD=AJPERES>

5 Antibiotikaresistens i Japan – problem och initiativ för nya läkemedel

5.1 Problemen med infektioner ökar

Problemet med antibiotikaresistens (AMR) är en fråga av ökande betydelse för Japan. Liksom i många andra länder drabbas allt fler av infektioner från resistent bakterier både på sjukhus och ute i samhället, och den utbredda användningen av antibiotika i djuruppfödning har ökat oron för att smitta ska överföras via maten. Sedan över tio år finns flera system för att övervaka och mäta utbrott av sjukdomar orsakade av resistent bakterier. Den generösa utskrivningen av antibiotika på sjukhus och kliniker, i kombination med en oreglerad användning av antibiotika inom djurhållningen, är två viktiga utmaningar som lagstiftarna måste ta tag i för att hantera situationen.

Överanvändningen av antibiotika inom sjukvården pekas genomgående ut som en huvudorsak till spridningen av AMR-infektioner i Japan. Tidigare rapporter har indikerat att Japan har störst antal fall⁵⁰ av infektioner med resistent bakterier (MRSA) i sjukhusmiljöer, bland utvecklade länder. Det mest kända fallet är kanske upptäckten av en ny bakterie som är motståndskraftig mot ceftriaxon, ett välkänt bredspektrums-antibiotikum.

5.2 Organisationer för övervakning och rapportering

Japan har haft ett nationellt system för övervakning av AMR-bakterier i över tio år. Vid G8-mötet på Okinawa 2008 lyfte Japan resistent tuberkulos som ett kritiskt problem, och efterfrågade internationellt samarbete⁵¹. Tre organisationer har till uppgift att övervaka och rapportera om AMR-utvecklingen, både inom sjukvården och inom jordbrukssektorn. National Institute of Infectious Disease (NIID)⁵² är nationell samordnare. Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS)⁵³ är ett program under socialdepartementet Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) och Japan Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (JVARM)⁵⁴ ligger under jordbruksdepartementet Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries (MAFF). Alla publicerar regelbundna rapporter om utvecklingen inom området.

JANIS upprätthåller ett nätverk av över 1 000 sjukhus och kliniker (ca en tredjedel av landets relevanta institutioner), och består av fem enheter, inklusive en avdelning för infektioner från AMR-bakterier (ARBI). Hit ska alla sådana infektioner i landet rapporteras. MHLW har dock farhågor om att rapporteringen kan hämmas av vissa läkares ovilja att rapportera vad som kan uppfattas som att infektioner har sitt ursprung på sjukhus och kliniker. Ofullständig rapportering kan också bero på att läkarkåren helt enkelt inte känner till det register som finns hos JANIS.

50 http://www.cddep.org/sites/cddep.org/files/publication_files/ETC_FULL.pdf?issuysl=ignore

51 <http://www.mofa.go.jp/policy/oda/summit/infection.html>

52 <http://www.nih.go.jp/niid/en/>

53 <https://www.nih-janis.jp/english/about/index.html>

54 http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/monitor/e_index.html

5.3 Policyåtgärder och industriella initiativ

5.3.1 Offentligt – privat samarbete

Internationellt tog Japan en ledande roll genom lanserandet av Global Health Innovative Technology Fund (GHIT).⁵⁵ Det är Japans första försök med offentlig – privat finansiering för att främja utvecklingen på medicinområdet. Den japanska regeringen saminvesterar med Bill och Melinda Gates Stiftelse och med fem av landets största läkemedelsföretag och forskningsinstitut. Syftet är att finansiera utveckling av nya vaccin samt behandlings- och diagnostikmetoder för infektionssjukdomar i utvecklingsländer. Ett av de första GHIT-finansierade projekten involverar samarbete med det japanska läkemedelsföretaget Eisai, i jakten på substanser vilka visar potential att vara effektiva mot resistent tuberkulosbakterier.

Det kritiska läget har lett till att forskare arbetar för att visa på nödvändigheten att få fram ny antibiotika i kampen mot AMR. I maj i år lämnades ett förslag till regeringen från en grupp bestående av sex tunga organisationer inom läkemedelsbranschen, bland dem Pharmaceutical Society of Japan. Syftet med förslaget var att få berörda departement att ta fram legala och politiska ramverk som kan ge läkemedelsindustrin effektiva incitament för att satsa på att utveckla ny antibiotika. Förslaget nämner den amerikanska modellen ”Generating Antibiotic Incentives Now Act” från 2011 som kan ge ett företag garanterad marknadsexklusivitet i fem år för ny medicin. Förslaget nämner också vikten av samverkan, och föreslår etablering av ett konsortium där staten, industrin, forskare och akademiska organisationer kan arbeta tillsammans för att utveckla nya innovativa former av antibiotika.

5.3.2 Industriella initiativ

Japans läkemedelsindustri har, i viss mån, börjat öka sina satsningar på att utveckla ny antibiotika mot AMR. Takeda och Dainippon Sumitomo Pharma har etablerat ett samarbetsavtal för en ny cephem-antibiotika (ceftaroline fosamil) som har potential att bekämpa högresistenta sjukdomsalstrande bakterier som MRSA. (Ceftaroline, som först upptäcktes av Takeda, har redan godkänts i flera andra länder). På liknande sätt har Shionogi meddelat att de ska samarbeta med GlaxoSmithKline för att utveckla ny cephem antibiotika. Ett tredje exempel är Otsuka har fått godkänt för ”Delamanid”, det första läkemedlet mot tuberkulos på den japanska marknaden på 40 år. Det har utvecklats speciellt för att motverka multipelresistent tuberkulos (MDR-TB).

5.3.3 Användning i djurhållningen oreglerad

Till sist några rader om användning av antibiotika inom jordbrukssektorn i Japan. Medvetenheten om AMR-infektioner bland djurbestånden växer. JVARM övervakar AMR-händelser i djurbestånd för matproduktion, samt hur mycket antibiotika som djuren får i sig. Övervakningen sker genom 195 servicecenter för ”boskapshygien” runt om i landet. Fortfarande finns dock ingen nationell lagstiftning som reglerar användningen av antibiotika med syfte att öka tillväxten hos djuren.

⁵⁵ www.ghitfund.org

6 Sydkorea: Åtgärderna mot antibiotikaresistens har accelererat

Den sydkoreanska regeringen har en proaktiv inställning till epidemiologi och kontroll av AMR-organismer, genom en samordnad forskning, klinisk ledning och politik.⁵⁶ Insatserna är dock av defensiv snarare än offensiv karaktär, och problemet med läkemedelsbolagens ointresse att utveckla nya typer av antibiotika har ännu inte lösts. Det finns exempelvis inga riktade större statliga incitamentsprogram för industrin.

6.1 Oroliga politiker

Enskilda politiker är oroliga för att den inhemska läkemedelsindustrin inte är särskilt aktiv vad gäller kommersialisering av nya typer av antibiotika, och anser att den sydkoreanska regeringen behöver agera. Den amerikanska regeringen har, runt 2012, bland annat startat flera incitamentsprogram, fördubblat perioden för exklusiva försäljningsrättigheter upp till tio år, och utfört avregleringar i regelverket runt kliniska prövningar. I jämförelse har det sydkoreanska hälsodepartementet inte utfört några riktade insatser, utan snarare lagt stöd till uppstarts företag som rimligtvis inte kan ta den finansiella risk som utveckling av nya ”superpreparat” innebär. Utveckling av ny antibiotika befinner sig generellt sett i ett tidigt stadium i Sydkorea, men fick under 2014 ett uppsving i och med amerikanska FDAs godkännande av Tedizolid för behandling av MRSA-infektioner. Läkemedlet, som utvecklats av läkemedelstillverkaren Dong-A ST, är bland de första sydkoreanska läkemedel som erhållit ett godkännande av FDA.⁵⁷

Politiken för att minska problematiken runt antibiotikaresistens är däremot mer koordinerad. De första åtgärderna mot antibiotikaresistens etablerades på nationell nivå under 2001, då Korean Centers for Disease Control (KCDC)⁵⁸ bland annat började övervaka nya vancomycin-resistanta stammar av *Staphylococcus aureus*. I likhet med Japan, har Sydkorea historiskt upplevt en högre andel AMR-infektioner än andra utvecklade länder, orsakat av en överdriven användning av antibiotika. KCDC leder nu landets kliniska motåtgärder, genom en dubbel strategi som omfattar hantering av vårdrelaterade infektioner och forskning om utveckling av läkemedelsresistens och AMR-patogena stammar. Health Insurance Review & Assessment Service, en annan myndighet under Ministry of Health and Welfare, bedriver även studier på profylaktisk antibiotikaanvändning och övre luftvägsinfektioner som involverar AMR-patogener.⁵⁹

6.2 Övervakningssystem

2006 hade problemet med vårdrelaterade infektioner kommit högt upp på den politiska agendan, resulterande i inrättandet av Korean Nosocomial Infections Surveillance System (KONIS)⁶⁰ av Korean Society for Nosocomial Infection Control (KOSNIC)⁶¹ och KCDC.

⁵⁶ A comprehensive overview of Korea's national ARM measures is available in a slideshow hosted at: http://www.ascpalm2014.org/file/program/s14_02.pdf.

⁵⁷ Korea Joongang Daily 23 juni 2014 Tillgänglig:

<http://koreajoongangdaily.joins.com/news/article/Article.aspx?aid=2991004>

⁵⁸ KCDCs hemsida <http://www.cdc.go.kr/CDC/eng/main.jsp>

⁵⁹ HIRAs hemsida <http://www.hira.or.kr/eng/#&panel1-1>

⁶⁰ Beskrivning av hur KONIS grundades:

<http://www.komci.org/GSResult.php?RID=0128KJNIC%2F2006.11.2.113&DT=6>

⁶¹ KONICs hemsida <http://www.kosnic.org/>

KONIS övervakar olika kategorier av AMR-infektioner i klinisk miljö på över 100 platser i landet. Hittills har fokusområden inkluderat infektioner relaterade till urinvägar, medicinsk utrustning, och operationer, samt övervakning av utskrivning av antibiotika. Studier från 2014 har funnit betydande minskningar av antibiotikaanvändningen för övre luftvägsinfektioner och öroninflammation.⁶²

En ny lag om förebyggande av sjukhusinfektioner, antagen 2008, kräver att alla sjukhus som har mer än 200 bäddar och en intensivvårdsavdelning ska upprätthålla en kommitté för infektionskontroll. Kommitténs uppgift är att övervaka smittofrekvens, genomföra analyser av vårdhygien, och organisera personalutbildningar. Efterlevnaden har varit hög, med kommittéer för infektionskontroll organiserade på samtliga av de 256 aktuella sjukhusen. Samtliga dessa sjukhus, utom två, har dessutom skapat ytterligare kontrollenheter som övervakar situationen.

Två år senare, i december 2010, antogs ytterligare en ny lag, Infectious Disease Prevention and Control Act, som möjliggjorde löpande övervakning av vissa vårdrelaterade infektioner av Ministry of Health and Welfare.⁶³ Vid tidpunkten för antagandet av lagen ingick dessa sex patogener: vankomycinresistenta *Staphylococcus aureus* (VRSA), vancomycinresistenta enterokocker (VRE), meticillinresistenta *Staphylococcus aureus* (MRSA), multiresistenta *Pseudomonas aeruginosa* (MRPA), multiresistent *Acinetobacter baumannii* (MRAB), och karbapenemresistenta *Enterobacteriaceae* (CRE). Dessa patogener har sedan 2011 följts upp på fler än 100 större sjukhus (fler än 300 bäddar) över hela landet. Övervakning av AMR-infektioner innebär främst analys av förekomst i vävnadsprover. Rapporter om förekomsten av de viktigaste patogener som anges ovan sammanställs och analyseras av Korean Antimicrobial Resistance Monitoring System (KARMIS) och Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance (KONSAR).

För att ytterligare samordna och främja Sydkoreas motåtgärder vad gäller AMR har regeringen implementerat ett rikstäckande övervakningssystem. Investeringar har även gjorts i utökad klinisk forskning och grundforskning om läkemedelsresistens och AMR-organismer.

6.3 Resistens i mat och miljösammanhang

Förutom studier och kontroll av AMR-patogener i klinisk miljö, har den sydkoreanska regeringen även utvecklat flera program för att hantera antibiotikaresistens i jordbruks- och miljösammanhang. Ministry of the Environment and National Institute of Environmental Research och National Institute of Environmental Research har båda genomfört studier av säker hantering av läkemedelsrester i mat och riskbedömningar av miljöeffekterna av avfall som innehåller antibiotika.

Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs och Ministry of Oceans and Fisheries övervakar användningen av antibiotika inom djurhantering och fiske. Under 2010 förbjöd Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs tillsättning av antibiotika till djurfoder, för att skapa en säkrare hantering av inhemska djurprodukter.⁶⁴ Förbudet trädde i kraft 2011 och gäller användning av åtta antibiotikatyper och ett antimikrobiellt medel som

⁶² Yeong-Seon Lee, Korea NIH, KCDC (2014) Epidemiology and control for Multi-drug resistance organisms (MDRO) in Korea Tillgänglig: http://www.ascpalm2014.org/file/program/s14_02.pdf

⁶³ Young Uh (2014) Improvement Plan for the Korean Nationwide Surveillance of Antimicrobial Resistance Program Tillgänglig: <http://synapse.koreamed.org/Synapse/Data/PDFData/00861C/ic-46-141.pdf>

⁶⁴ Johnson Renée (2011) Potential Trade Implications of Restrictions on Antimicrobial Use in Animal Production Tillgänglig: <http://fas.org/sgp/crs/misc/R41047.pdf>

fodertillsatser. Sydkorea hade redan tidigare infört regler om märkning gällande användning av antibiotika i köttprodukter. Trots Sydkoreas ansträngningar, beskrev en färsk rapport världens första dokumenterade fall med en livsmedelsburen Carbapenemase-producerande organism, i samband med upptäckten av en läkemedelsresistent stam av *Pseudomonas fluorescens* i bläckfisk från sydkoreanska vatten.⁶⁵

⁶⁵ Rubin J.E., Ekanayake S, & Fernando C. (2014) Carbapenemase-producing Organism in Food Tillgänglig: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/7/14-0534_article

7 Indien: Antibiotikaresistens och policier för att möta marknadsmisslyckandet

7.1 Inledning

I Indien är det växande problemet med antibiotikaresistenta bakterier välkänt och den oreglerade försäljningen har bidragit starkt. För att motverka utvecklingen krävs dels att överkonsumtionen av antibiotika minskar, dels att forskningsmedel avsätts för att utveckla nya, effektivare, läkemedel. Det faktum att privata läkemedelsföretag många gånger är ovilliga att bedriva forskning om ny antibiotika, eftersom det är oerhört kostsamt, gör att statliga forskningsfinansiärer tvingas ta ett större ansvar. Mot bakgrund av de omfattande utmaningar som det indiska sjuk- och hälsovårdssystemet står inför, både i form av växande kroniska sjukdomar och smittsamma sjukdomar som måste bekämpas, är det knappast förvånande att resurserna för att bedriva forskning om ny antibiotika är mycket begränsade. Faktum är att Indien idag inte bedriver någon omfattande forskning inriktad på utvecklingen av ny antibiotika, varken i regi av Indian Council of Medical Research (ICMR) eller någon annan statlig myndighet. Samtidigt är den indiska läkemedelsindustrin främst inriktad på framställningen av generiska läkemedel, vilket innebär att den inte heller bedriver någon omfattande forskning på området.

7.2 National Policy for Containment of Antimicrobial Resistance

2011 presenterade Indiens tidigare regering en handlingsplan för att motverka spridningen av antibiotikaresistenta bakterier – National Policy for Containment of Antimicrobial Resistance⁶⁶ – vilken förutom åtgärder som syftade till att begränsa tillgången till antibiotika, och samtidigt öka medvetenheten om riskerna med överkonsumtion, även innehöll förslag om ett ökat samarbete mellan staten och privata läkemedelsföretag vad gäller forskning. Handlingsplanen omsattes dock aldrig i praktiken och är idag att se som skrotad.

7.3 Chennaideklarationen

Möjligen som en reaktion på svårigheterna att på politisk väg agera i frågan genomfördes 2012 ett privat initiativ för att sammanföra aktörer inom det indiska hälso- och sjukvårdssystemet, och utveckla en handlingsplan för att motverka problemen med antibiotikaresistens. Resultatet av initiativet blev känt som Chennai-deklarationen⁶⁷ och anses ha haft ett mycket stort genomslag i Indien vad gäller att ge frågan om antibiotikaresistens den uppmärksamhet som ämnet förtjänar. Detta såväl bland politiska beslutsfattare som bland yrkesutövare inom hälso- och sjukvårdssystemet och den indiska allmänheten.

I Chennaideklarationen framförs flera förslag på åtgärder som exempelvis informationskampanjer med syftet att informera om hur antibiotika ska användas, samt åtgärder som syftar till att begränsa tillgången till antibiotika. Vidare föreslås initiativ för att minska risken för smittspridning samt att Indian Council of Medical Research (ICMR) ska bidra med forskningsanslag för att utveckla ny antibiotika. De förslag som förs fram i

⁶⁶ http://nicd.nic.in/ab_policy.pdf

⁶⁷ <http://www.indianjcancer.com/preprintarticle.asp?id=104065>

Chennaideklarationen är på intet sätt revolutionerande, men det som gör initiativet intressant är det faktum att det tagits på privat väg samtidigt som det lyckades samla ett stort antal sammanslutningar inom hälso- och sjukvårdsområdet.⁶⁸ Indiens nya regering (sedan maj 2014) rapporteras nu förbereda en ny policy för att motverka antibiotikaresistens, en policy som väntas fastställas i december i år.⁶⁹ Det är dock inte troligt att forskningsmedlen inriktade på ny antibiotikautveckling kommer att öka nämnvärt - ekonomiska resurser saknas helt enkelt.

7.4 Forskningsfinansiering

Forskningsfinansiering som bland annat möjliggör framställning av ny antibiotika ges exempelvis av Department of Biotechnology, genom Biotechnology Industry Research Assistance Council (BIRAC) och de två programmen Biotechnology Industry Partnership Programme (BIPP) och Small Business Innovation Research Innovation Research Initiative (SBIRI). BIPP, som namnet antyder, är ett finansieringsprogram som syftar till att möjliggöra för staten och det indiska näringslivet att dela på kostnaderna för att finansiera högriskforskning som anses ha mycket stor ekonomisk potential. Forskning om antibiotika ingår som ett verksamhetsområde för vilket forskningsmedel kan ges. SBIRI är också inriktat på finansiering av högriskforskning men sådan som befinner sig i ett inledande skede, och syftar även till att möjliggöra för små och medelstora företag att kommersialisera forskningsresultat och utveckla nya produkter. SBIRI syftar vidare till att främja samarbete mellan företag, den akademiska världen och statliga aktörer.

Att utveckla helt ny antibiotika kan ta 10-12 år, med en kostnad som kan överstiga GBP 1 miljard (SEK 11,7 miljarder).⁷⁰ Denna typ av satsningar är inte möjliga att genomföra på offentlig väg i Indien. Det indiska hälso- och sjukvårdssystemet, med de omfattande utmaningar som råder inom andra områden (exempelvis det växande problemet med kroniska sjukdomar), har helt enkelt inte den typen av resurser till sitt förfogande.

Vid sidan av BIRAC är ICMR engagerade i frågan om antibiotikaresistens. Som exempel på ICMR:s arbete kan nämnas dess beslut att med start i januari 2014 ta fem center med uppdrag att studera antibiotikaresistens i bruk. Dessa center har förlagts till All India Institute of Medical Sciences (AIIMS) i New Delhi, Christian Medical College (CMC) i Vellore, Post Graduate Institute of Medical Education and Research (PGIMER) i Chandigarh (två center) och Jawaharlal Institute of Postgraduate Medical Education & Research (JIPMER) i Puducherry.⁷¹ Dessa center väntas dock inte bedriva någon forskning i syfte att framställa ny antibiotika.

⁶⁸ Clinical infectious Diseases Society, Indian Medical Association, Association of Surgeons of India, Indian Society of Critical Care Medicine, Indian Society of Medical and Paediatric Oncology, Federation of Obstetric and Gynaecological Societies of India, Indian Society of Organ Transplantation, Indian Association of Medical Microbiologists, School of Public Health and Zoonoses, GADVASU, Research Committee NABH, Medical Council of India, Panel member of Ministry of Health expert committee STG on Critical Care, Manipal Academy of Higher Education, Indian Cooperative Oncology Network, the Association of Physicians of India

⁶⁹ <http://www.livemint.com/Consumer/ttESuBBnU1nMInQWtMaanM/Indias-lax-antibiotic-controls-raise-killer-disease-fears.html>

⁷⁰ Royal Pharmaceutical Society, "New Medicines, Better Medicines, Better use of Medicines", tillgänglig på: <http://www.rpharms.com/promoting-pharmacy-pdfs/nmbmbu---full-report.pdf>

⁷¹ <http://www.pharmabiz.com/NewsDetails.aspx?aid=77493&sid=1>

7.5 Förbättrad sjukvårdsinfrastruktur för att motverka spridning av antibiotikaresistens

Indiens federala regering rapporteras också utarbeta en handlingsplan för att landets samtliga 160 medicinska lärosäten ska utrustas med laboratorier avsedda att studera infektionssjukdomar. Syftet med laboratorierna är att det ska bli lättare för forskare att identifiera olika bakterier och virus, och därmed bidra till att läkare skriver ut rätt mediciner. På så sätt hoppas Indien minska risken för spridning av multiresistenta bakterier. I dagsläget finns 120 laboratorier medan ytterligare 40 håller på att färdigställas.⁷²

7.6 Internationellt samarbete

I juli i år offentliggjordes Indiens (genom Department of Biotechnology) och Storbritanniens (Medical Research Council) planer på att stärka forskningssamarbetet mellan länderna ytterligare, bland annat genom att göra forskning om antibiotikaresistens till ett av tre prioriterade områden i den utlysning som genomförs inom ramen för UK-India Joint Centre Partnership.⁷³ Forskning inom ramen för UK-India Joint Centre Partnership möjliggörs genom forskningsfinansiering från den s.k. Newton Fund som Storbritannien lanserade i april 2014. MRC och DBT väntas bidra med GBP 3,5 miljoner vardera (SEK 40 miljoner). Ytterligare exempel på bilaterala samarbeten avseende antibiotikaresistens omfattar bland andra Indien och Nederländerna.⁷⁴

7.7 Exempel på den indiska läkemedelsindustrins delaktighet i forskning om antibiotikaresistens

Avsaknaden av omfattande statligt administrerade forskningsmedel avsedda för antibiotikautveckling bidrar möjligen till att skapa en känsla av pessimism gällande hur detta hot ska mötas. Samtidigt finns det enstaka positiva exempel på framsteg vad gäller antibiotikautveckling, framsteg som också involverar indiska läkemedelsföretag. Indiska Cadila Pharmaceuticals och brittiska Helperby Therapeutics tillkännagav i november 2013 ett samarbetsprojekt inom Antibiotic Resistance Breakers (ABR).⁷⁵ Helperby Therapeutics har upptäckt substanser som fungerar genom att slå ut bakteriers antibiotikaresistenta försvarssystem. Genom att kombinera dessa nyupptäckta substanser med redan existerande antibiotika kan effekten av gammal antibiotika uppgraderas och öka i effekt. Den nu ingångna uppgårelsen innebär att Helperby Therapeutics förser Cadila med ”antibiotic resistans breakers” medan Cadila i sin tur ska utveckla nya kombinationer av redan existerande antibiotika. Avtalet ingicks i november 2013 med målsättningen att inom 18 månader ha en färdig produkt att lansera.

Samarbetet mellan Helperby Therapeutics och Cadila är hoppingsivande. Dock är övriga exempel på indiska företag med någon form av antibiotikautveckling alltför få.

⁷² <http://www.pharmabiz.com/NewsDetails.aspx?aid=83738&sid=1>

⁷³ <https://www.gov.uk/government/world-location-news/first-uk-india-call-under-newton-fund-launched>

⁷⁴ <http://pib.nic.in/newsite/PrintRelease.aspx?relid=102862>

⁷⁵ <http://www.sgul.ac.uk/media/latest-news/pm-hails-new-deal-to-fight-resistance-to-antibiotics> och http://cadilapharma.com/cadila_press/cadila-pharmaceuticals-uks-helperby/

8 Kina: Kampen mot antibiotikaresistens⁷⁶

8.1 Forskning i ett tidigt skede

Antibiotikaresistens är ett stort och växande problem i Kina. Studier har visat på hög förekomst av resistent bakterier hos människor, djur och fritt i naturen. En stor del av problematiken härrör från överutskrivningar vilka är mycket omfattande i den kinesiska sjukvården. Antibiotikaresistens har relativt sent kommit upp på agendan och arbetet har framförallt riktat in sig på att begränsa den okontrollerade användningen av antibiotika. Forskningen om att ta fram nya antibiotika är begränsad men växer i omfattning. Fokus har till stor del handlat om att ta fram nya varianter på redan existerande antibiotika men i takt med att antibiotikaresistensen blir alltmer påtaglig växer intresset för att forska på nya kreativa antibiotika. Forskning sker vid universitet, statliga institut och företag. Staten har tagit på sig en stor roll i att stödja och finansiera kreativ forskning, men de flesta projekt befinner sig fortfarande i ett tidigt skede.

8.2 Antibiotikaresistens

En samlad bild av problematiken kring antibiotikaresistens saknas och skillnaderna inom landet kan vara betydande. Den rådande situationen har sin grund i en omfattande överanvändning av antibiotika hos både människor och djur. Statistik från kinesiska hälsoministeriet visar att år 2011 konsumerade den genomsnittliga kinesen 138 gram antibiotika, tio gånger mer än den genomsnittliga amerikanen. Samtidigt stod människor bara för hälften av den antibiotika som konsumerades 2012, den resterande halvan användes främst inom djuruppfödning. Bland annat har studier på grisfarmor i Kina visat på mycket höga koncentrationer av antibiotikaresistenta bakterier.

Kina genomför omfattande reformer i hälso- och sjukvårdssektorn. I den kinesiska sjukvården är överutskrivningar ett genomgående problem, där vinster från läkemedelsförsäljning har blivit ett sätt att betala en annars underfinansierad sjukvård. För att komma till rätta med detta har prisbegränsningar införts på en rad läkemedel. Parallellt har en omfattande antikorrptionskampanj genomförts, som riktats mot både utländska och inhemska läkemedelsbolag. På detta sätt är problemet med antibiotikaresistens också sammankopplat med utmaningarna för hela hälso- och sjukvårdssystemet.

På senare år har det kinesiska hälsoministeriet genomfört en rad åtgärder för att minska konsumtionen av antibiotika i den kinesiska sjukvården. Åtgärderna har innefattat klassificering av olika antibiotiska preparat och begränsning av tillstånd för att använda antibiotika. Reformerna syftar till en striktare kontroll från myndigheterna över antibiotikaanvändningen. Enligt statistik från konsultföretaget ChinaIRN har dessa åtgärder haft effekt. Mellan 2010 och 2013 sjönk användningen av antibiotika inom slutenvården från 68 procent till 53,5 procent och koncentrationen av antimikrobiella substanser som gavs till inlagda patienter halverades. Inom öppenvården minskade förskrivningen av antibiotika från 22 till 14,8 procent och den förebyggande användningen av antibiotika vid kirurgi har sjunkit från 95 till 24 procent.

⁷⁶ Rapporten bygger på nyhetsartiklar, myndighetsdokument samt intervjuer med myndigheter och företag. Avgörande bidrag har kommit från MD Luni Chen, Karolinska Institutet.

8.3 Antibiotikaforskning

Antibiotikaforskningen i Kina är i dagsläget begränsad. Forskningen har varit relativt lågt prioriterad under reformprocessen, vilket bland annat får genomslag i form av låg novitet hos kinesiska patentansökningar på området. I takt med den ekonomiska utvecklingen och de ökade anslagen har forskningen såväl som forskningsresultaten förbättrats. Den huvudsakliga finansiären av antibiotikaforskning är alltså den kinesiska staten. Statliga institut och universitet forskar på nya typer av antibiotika om än i liten utsträckning. Grundproblematiken är dock densamma som i övriga världen och de kinesiska läkemedelsföretagen visar lågt intresse för antibiotikaforskning. Bolag som ägnar sig åt forskning fokuserar nästan uteslutande på generiska substanser.

En genomgång av antibiotikapatent för perioden 1992-2011 visar att totalt 2 780 patentansökningar godkännts. Perioden kan delas upp i en lågintensiv period (1992-2004) och en högintensiv period (2004-2011). Flera orsaker finns till ökningen, men den är i första hand resultatet av en starkare läkemedelsindustri och en generell ökning av resurser till forskning och utveckling. Även det förbättrade patentsystemet tros ha inverkat. Trenden är en klar ökning av antalet patentansökningar för antibiotika i Kina, men kvaliteten och innovationsgraden på ansökningarna är relativt låg. Kinesiska läkemedelsbolag ägnar sig i mycket hög grad åt att imitera västerländska mediciner. Av de givna patenten under de senaste 20 åren var det enbart sex som var inriktade mot resistenta bakterier.⁷⁷

För att hantera den växande resistensens krävs en flerdelad strategi. På kort sikt anses det mest effektivt för Kina att utveckla existerande läkemedel. Samtidigt behöver anslagen till kreativ forskning öka för att klara situationen långsiktigt, även om resultaten från sådan forskning är betydligt mer svåröversäglbara. Situationen i den kinesiska läkemedelsindustrin stämmer överens med den bild som getts ovan. De större företagen, som dominerar marknaden (Huabei, ShiJiaZhuang, HaerBing), fokuserar främst på frekvent använd antibiotika. Nya läkemedel mot resistenta bakterier kommer istället från utländska företag och några få mindre privata aktörer.

8.4 Riktade insatser för utveckling av nya antibiotikum

Ett omfattande projekt för läkemedelsforskning i Kina är det så kallade *State Major Project on New Drug Development* som lanserades 2008 och sträcker sig fram till 2020. Projektet är en del av den långsiktiga planen för vetenskaps- och teknikutvecklingen, där läkemedelsinnovation och utveckling listas som ett av 13 megaprojekt. Projektet finansieras direkt från Kinas regering men administreras till stor del av hälsoministeriet (MOH) och Nationella kommissionen för hälsa och familjeplanering (NHFP). Inom projektet finns tio delområden, där forskning om läkemedelsresistenta bakterieinfektioner är ett. Under 2013 blev fokus på forskning mot antibiotikaresistens starkare genom att två ytterligare projekt tillkom vilka specifikt inriktade sig på antibiotikaresistens.

Projektet finansierar olika aktörers antibiotikaforskning. Sedan 2011 har dessutom gemensamma forskningsplattformar för företag, universitet, och institut satts upp med syfte att förbättra integrationen. En tydlig trend är att en allt större del av pengarna går direkt till företag. Både privata och statliga företag har möjlighet att få bidrag från projektet, och i dagsläget går mer än hälften av finansieringen direkt till företag. Den här formen av stöd till företag är ny i Kina.

⁷⁷ Xie, Zhang, Zhang, He, Analysis of antibiotic patents issued in China from 1992 to 2011 (2012)

För att stödja innovativ forskning har det kinesiska läkemedelsverket lanserat en ”green path” för helt nya läkemedel. Ett liknande system finns sedan tidigare i USA. Detta ska fungera som en morot för den som satsat på att utveckla ett helt nytt läkemedel, och ger en snabbare tillståndprocess. Jämfört med motsvarigheten i USA tycks den kinesiska lösningen dock inte vara lika omfattande.

8.5 Diskussion

Med tanke på att antibiotikaresistens var ett relativt okänt problem i den kinesiska sjukvården för bara ett par år sedan har förändringen gått snabbt. Detta visar att de kinesiska myndigheterna insett allvaret i situationen och visar vägen för många utvecklingsländer som kommer behöva göra en liknande resa framöver. Flera svåra utmaningar väntar de kommande åren för myndigheterna som måste väga flera reformer mot varandra. Fokus har än så länge primärt legat på att begränsa överutskrivningen av antibiotika snarare än på forskning om ny antibiotika. Detta tycks nu vara på väg att förändras och staten riktar allt större resurser till forskning på området. Samtidigt är situationen komplicerad, den kinesiska läkemedelsindustrin ung, och erfarenheten begränsad. Staten har valt att ta en aktiv roll men tycks vara beredd att låta privata läkemedelsbolag vara en del av lösningen. Vilken roll som staten vill och kan ta framöver är än så länge oklart.

Då profilen på de resistenta bakterierna i Kina är delvis annorlunda jämfört med i Sverige, kan nya antibiotikum som inte efterfrågas i Sverige ha en stor potentiell användning i Kina. Resistenta tuberkulosinfektioner är ett globalt problem men situationen är särskilt allvarlig i Kina som tillsammans med Indien står för mer än hälften av alla fall. Svenska forskare kan dra nytta av de banker med resistenta bakterier som finns på många kinesiska sjukhus.

Tillväxtanalys, myndigheten för tillväxtpolitiska utvärderingar och analyser, är en gränsöverskridande organisation med 60 anställda. Huvudkontoret ligger i Östersund och vi har verksamhet i Stockholm, Brasilia, New Delhi, Peking, Tokyo och Washington D.C.

Tillväxtanalys ansvarar för tillväxtpolitiska utvärderingar, analyser och internationellt kontaktskapande och därigenom medverkar vi till:

- stärkt svensk konkurrenskraft och skapande av förutsättningar för fler jobb i fler och växande företag
- utvecklingskraft i alla delar av landet med stärkt lokal och regional konkurrenskraft, hållbar tillväxt och hållbar regional utveckling

Utgångspunkten är att forma en politik där tillväxt och hållbar utveckling går hand i hand. Huvuduppdraget preciseras i instruktionen och i regleringsbrevet. Där framgår bland annat att myndigheten ska:

- arbeta med omvärldsbevakning och policyspaning och sprida kunskap om trender och tillväxtpolitik
- genomföra analyser och utvärderingar som bidrar till att riva tillväxthinder
- göra systemutvärderingar som underlättar prioritering och effektivisering av tillväxtpolitikens inriktning och utformning
- svara för produktion, utveckling och spridning av officiell statistik, fakta från databaser och tillgänglighetsanalyser
- tillhandahålla globala mötesplatser och främja internationellt kontaktskapande inom tillväxtpolitiken

Svar Direkt:

Här redovisar Tillväxtanalys de uppdrag myndigheten får i dialog med våra uppdragsgivare och som ska redovisas med kort varsel.

Övriga serier:

Rapportserien – Tillväxtanalys huvudsakliga kanal för publikationer.

Statistikserien – löpande statistikproduktion.

PM – metodresonemang, delrapporter och underlagsrapporter är exempel på publikationer i serien.