

Antibiotika på reisefot

Indisk legemiddelproduksjon er viktig for verden

Michael 2023; 20: 369–76.

Koronapandemien har vist oss at globale forsyningskjeder for legemidler og medisinsk materiell er sårbare og at vi i økende grad er avhengig av import, spesielt fra land i Asia. Derfor trenger vi mer kunnskap om hvor verdens antibiotika produseres og hvordan den beveger seg, i den internasjonale handelen med legemidler. Jeg undersøker antibiotikaenes reise fra produksjon til eksport i landet som gjerne kalles «Verdens apotek». Hvordan ble India en av verdens største antibiotika-produsenter?

Mangel på antibiotika kan ha store konsekvenser både på individ- og samfunnsnivå. I tillegg kan mangelen på riktig antibiotika til rett tid føre til bruk av mer bredspektrert antibiotika eller antibiotika som ikke er like effektiv i å behandle den spesifikke infeksjonen. Dette kan igjen føre til mer antibiotikaresistens enn hvis anbefalte retningslinjer for antibiotikabruk ble fulgt. Samtidig som vi jobber for å begrense unødvendig bruk, må vi også sikre at vi har tilgang til de antibiotikaene vi trenger for å kunne følge retningslinjene for riktigere antibiotika-bruk.

Det finnes flere strategier for å sikre god tilgang til antibiotika, for eksempel gjennom virkemidler som priskontroll og bedre rutiner for anskaffelse, lagring og distribusjon. Det er også behov for å se på hvor legemidlene produseres og hvordan de fraktes over store avstander før de når frem til det lokale apotek. Det er her landet som kalles «Verdens apotek» kommer inn.

Enorm vekst i antibiotikaeksport fra India

India ligner mer et kontinent enn et land og har nettopp passert Kina i folketall med sine over 1,4 milliarder innbyggere. Den indiske økonomien har de siste to tiårene opplevd både sterk vekst og noe tilbakegang, men

den indiske farmasøytiske industrien har sikret seg en betydelig posisjon globalt. India har den tredje største farmasøytiske industrien i verden basert på produksjonsvolum og den tiende største hvis vi ser på produksjonsverdi (1). India er verdens største produsent av såkalte generiske legemidler – generika – det vil si legemidler som inneholder samme virkestoff som originalpreparatet, men som lages og markedsføres av en annen produsent etter at patenttiden er utløpt (2).

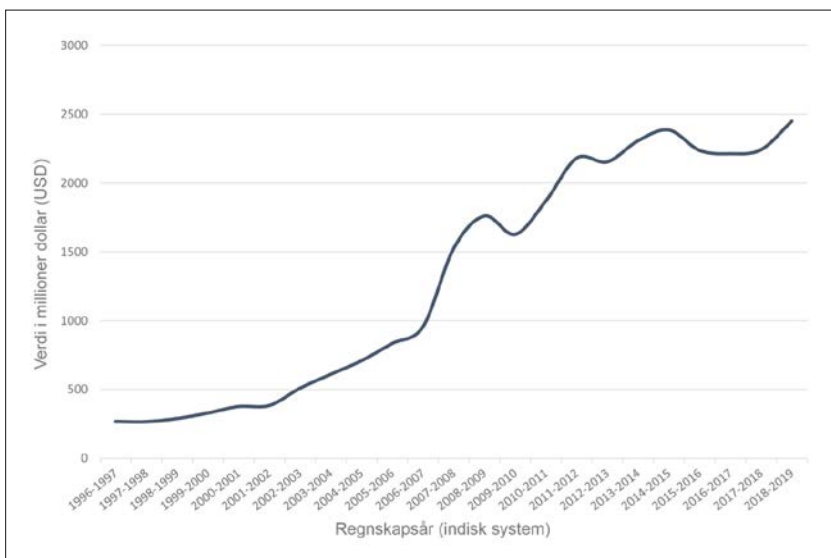
Det er spesielt interessant å se på rollen India har for verdens antibiotika-eksport, ettersom antibiotika som brukes ofte er generiske preparater. For å gjøre dette har jeg samlet inn offentlig tilgjengelig handelsstatistikk fra indiske myndigheter og fra ulike datakilder som baserer seg på tall fra FNs internasjonale database for handelsstatistikk, *UN COMTRADE*. Disse databasene gir oversikt over hvor og når ulike handelsvarer eksporteres og importeres over landegrenser, i tillegg til varenes verdi og volum. De harmoniserte varekodene som brukes i det internasjonale handelssystemet, gjør det mulig å skille mellom antibiotika som eksporteres som aktive ingredienser og antibiotika som eksporteres som ferdige formulerte legemidler, samtidig som vi ser på varens opprinnelses- og destinasjonsland.

I en nylig publisert analyse av handelsstatistikk har jeg satt funnene inn i en bredere historisk kontekst (3). India er i dag en av verdens største antibiotikaeksportører, spesielt når det gjelder penicillin og streptomycin. Dette er gamle antibiotikavarianter, det vil si noen av de første som ble oppdaget og som har blitt masseprodusert siden tiden etter den andre verdenskrig.

Jeg fant en enorm vekst i eksporten av antibiotika fra India de siste 20 årene (Figur 1). I regnskapsåret 2018–2019 eksporterte landet antibiotika for en verdi av 2,4 milliarder amerikanske dollar (USD), en økning fra 268 millioner USD i 1996–1997.¹ Antibiotikahandelen er en viktig del av Indias totale eksport av legemidler og medisinsk utstyr, som ved slutten av forrige tiår hadde en verdi på rundt 20 milliarder dollar (1).

Mesteparten av antibiotika som eksporteres fra India ender opp i USA. Dette er kanskje ikke så overraskende, siden USA er verdens største marked for legemidler og også et viktig handelsland for India. USA importerte rundt en fjerdedel av alt penicillin og streptomycin eksportert fra India i 2019, og så mye som 41 % av de andre typene antibiotika, målt i eksportert verdi. Flere europeiske land er med på listen over toppimportører av antibiotika fra India, inkludert Storbritannia, Tyskland, Frankrike, Belgia og Malta, samt Russland. Samtidig er land i det globale sør stadig viktigere destina-

1 Statistikken fra indiske myndigheter presenteres i henhold til Indias system med regnskapsår som strekker seg fra 1. april og slutter 31. mars påfølgende år.



Figur 1 Utvikling i eksport av antibiotika fra India per år. Utarbeidet av forfatteren, basert på handelsdata fra indiske myndigheter (3, 4).

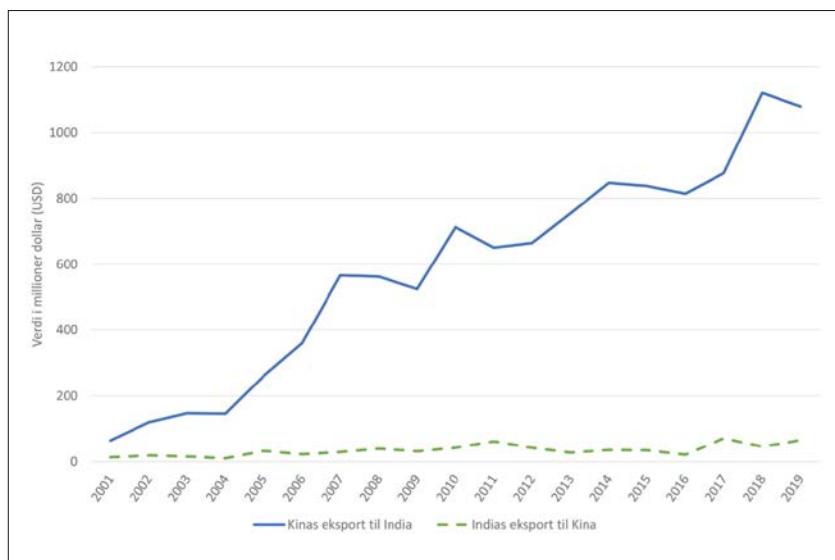
sjoner for indisk medisineksport. I 2019 var India en stor leverandør av antibiotika til Nigeria og Sør-Afrika, samt til asiatiske land som Filippinene, Vietnam, Myanmar og Nepal.

Det er store variasjoner mellom land når det gjelder hvor avhengige de er av antibiotikaimport fra akkurat India. For eksempel fikk Uganda 66 % og Tanzania 58 % av all sin importerte antibiotika fra India i 2019, mens Storbritannia bare fikk 2 % av sin importerte antibiotika fra India, målt i verdi.

Ingredienser på reisefot i Asia

Samtidig som mange land er helt avhengige av å importere ferdige antibiotikalegemidler fra India, er den indiske industrien avhengig av å importere ingredienser for å kunne produsere antibiotika. Mesteparten av denne importen kommer fra en annen asiatisk gigant, og en av Indias «erkerivaler», Kina. Det har til nå vært lite forskning på omfanget av denne importen, selv om det er et tema som lenge er blitt diskutert i industrikretser.

Handelsstatistikken viser at India er svært avhengig av import fra Kina for å kunne produsere og eksportere antibiotika i den skalaen som de gjør i dag. Kinesisk industri er blitt eksperter i produksjon av aktive farmasøytiske ingredienser til legemidler, og dette gjelder også antibiotika. Det har vært



Figur 2 Utvikling i eksport av antibiotika-ingredienser mellom Kina og India, 2001–2019. Utarbeidet av forfatter, basert på handelsdata Trade Map, International Trade Centre, www.trademap.org (3).

en enorm vekst i kinesisk eksport av antibiotikaingredienser til India i perioden 2001 til 2019 (Figur 2). Andelen antibiotikaingredienser eksportert fra Kina til India økte fra en allerede høy andel på 40 % i 2001 til 80 % i 2019, eller fra rundt 65 millioner USD i 2001 til over 1 milliard USD i 2019.

Det er ofte vanskelig å si hvor «indiske» eller «kinesiske» disse ingrediensene for antibiotika er. Selskaper som opprinnelig ble etablert i India eller Kina har i mange tilfeller vokst seg store og kjøpt opp fabrikker og firmaer i andre land. Det betyr for eksempel at ingredienser som eksporteres fra Kina i noen tilfeller egentlig produseres av et indisk-eid selskap som så bruker ingrediensene til å produsere ferdig antibiotika i en fabrikk plassert i India. Det er derfor ulike interesser og synspunkt blant aktører innad i India når det gjelder hva som bør gjøres med den indiske avhengigheten av importerte farmasøytiske ingredienser, som beskrevet sammen med min kollega Mingyuan Zhang (5). For dem som jobber med å sikre forsyningen av antibiotika på lang sikt, er det viktig å huske på disse ulike interessene som kommer til uttrykk langs medisinenes komplekse verdikjeder.

Historien om Indias legemiddelindustri

For å forklare hvorfor India i dag er en av verdens største antibiotikaeksportører, må vi først bevege oss over 75 år tilbake i tid, og se på historien rundt patenter og industriutvikling i tiårene som fulgte etter landets uavhengighet fra britisk kolonimakt i 1947. I denne tiden stod ideer om nasjonal selvberging sterkt. Produksjon av legemidler ble en del av den nasjonale industripolitikken for økonomisk utvikling og selvforsyning.

Det var spesielt fra 1970-tallet at industrien ekspanderte. Hovedgrunnen var at myndighetene bestemte seg for å fjerne muligheten til å ta patent på ferdige produkter og heller introduserte patenter på såkalte «prosesser». Produsenter kunne nå bare patentere måter å produsere et legemiddel på – det vil si prosesser – men ikke legemidlene i seg selv. Samtidig styrket myndighetene den prosesskjemiske kompetansen i landet gjennom etablering av farmasøytiske fabrikker og laboratorier i offentlig sektor. I tillegg til det eksisterende miljøet med entreprenører i privat sektor og restriksjoner på innføring av utenlandsk kapital og varer, bidro dette til en periode med vekst innenfor den indiske legemiddelindustrien. De ble nå eksperter på det vi kan kalle «omvendt ingeniørarbeid», hvor noen andres tidligere patenterte produkt ble plukket fra hverandre for å finne en prosess som kunne produsere en «kopi» – en generisk versjon – av originalpreparatet. Dette er noe av forklaringen på hvorfor India den dag i dag er en av verdens største legemiddelprodusenter og spesielt når det gjelder produksjonen av generika.

Eksperten av legemidler fra India begynte for alvor å skyte fart fra slutten av 1980-tallet som følge av reguleringer til fordel for generikaprodusenter i verdens største legemiddelmarked, USA, og med liberalisering av den indiske økonomien fra starten av 1990-tallet. Den økonomiske liberaliseringen førte med seg kutt i offentlig støtte og regulering av industrien til fordel for markedsstyrt internasjonal konkurranse. Offentlige tiltak for å begrense den indiske sektorens bruk av importerte farmasøytiske ingredienser ble for eksempel fjernet, noe som delvis kan forklare den enorme veksten i importen av antibiotikaingredienser fra Kina til India de siste tiårene. Indiske produsenter av farmasøytiske ingredienser var ikke lenger i stand til å konkurrere med Kina på pris, også på grunn av kinesiske subsidier og deres utvikling av mer avansert fermenteringsteknologi (6).

Det er også viktig å nevne at Indias generikaindustri i den samme perioden ble utfordret av den internasjonale handelsavtalen TRIPS (*Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*) som trådte i kraft i 1995, men som India først implementerte i sitt lovverk i 2005. TRIPS medførte at India måtte gjeninnføre produktpatenter på legemidler og at indiske produsenter ikke lenger lovlig kunne produsere generika av andres patenterte medisiner

uten lisens. Indiske selskaper fortsatte likevel i enkelte tilfeller å bryte med disse reglene og utfordret på denne måten legemiddelgigantenes høye priser og dominans i markedet når det gjaldt livsviktige legemidler, f.eks. til behandling av HIV-pasienter. Den kanskje mest kjente historien her er da det indiske selskapet Cipla kunne tilby antriretrovale HIV-legemidler til afrikanske land for 350 USD per år per pasient, sammenlignet med den multinasjonale legemiddelgiganten GSK sin pris på rundt 15 000 USD (7).

Antibiotikaproduksjon i India ble ikke direkte påvirket av TRIPS, siden de fleste antibiotika var oppdaget før 1960 og allerede hadde utløpt patent da TRIPS ble innført. Produksjonen ble heller indirekte påvirket av det nye patentregimet, gjennom reorganiseringen som fulgte i den internasjonale farmasøytiske industrien. India ble nå en foretrukket *outsourcing*-destinasjon for utenlandske selskaper, blant annet fordi den indiske industrien hadde utviklet høy kompetanse innenfor prosess-kjemi og kunne produsere legemidler til en mye lavere kostnad enn USA eller Europa (8). Det var også en pågående krise i inntjeningen til den multinasjonale farmasøytiske industrien internasjonalt, på grunn av at tidligere lukrative patenter nå hadde utløpt og at det var vanskelig å utvikle nye typer legemidler. Mange selskaper gikk derfor inn i generikasektoren for å kutte kostnader og opprettholde vekst (6). I motsetning til det mange hadde forventet, fortsatte derfor den indiske farmasøytiske industrien å vokse etter TRIPS, og med dette vokste også antibiotikaproduksjonen og -eksporten.

Hva betyr dette for Norge og verden?

Hva er grunnen til at vi skal bry oss om dette, også her i Norge? Det første svaret handler om tilgangen til antibiotika, og det andre handler om antibiotikaresistens.

Brudd i forsyningen av ulike typer antibiotika er en bekymring i mange land, også i Norge, hvor vi bruker mye av de smalspektrede og eldre typene antibiotika. India og den indiske farmasøytiske industrien kan potensielt forbedre tilgangen til antibiotika globalt, men sannsynligvis ikke uten at andre lands myndigheter også regulerer markedene bedre. En annen utfordring er at den økende dominans av indiske generiske legemidler rundt om i verden, spesielt i Afrika, kan gjøre det enda vanskeligere å etablere eller opprettholde farmasøytiske industrier i andre regioner. Koronapandemien har vist hvor avgjørende farmasøytisk industri kan være for regioner eller spesifikke land når en større helsekrise inntreffer. Konsentrasjonen av produksjonskapasitet, teknologi og patenter i noen få selskaper og land utgjør en stor utfordring for global helserettferdighet og tilgangen til vaksiner og legemidler.

En annen bekymring er Indias avhengighet av import av farmasøytiske ingredienser fra Kina. Den indiske regjeringen ser i økende grad på denne avhengigheten som en trussel mot nasjonal helsesikkerhet, også tatt i betraktning at forholdet mellom Kina og India har forverret seg de siste årene (9). Indiske myndigheter har derfor nylig tatt grep for å øke produksjonen av farmasøytiske ingredienser innad i India, gjennom ulike insentiver og etablering av nye industriparker.

Forsyningen av livsviktige legemidler er i økende grad avhengig av komplekse verdikjeder. I disse verdikjedene er det gjerne noen land som dominerer i produksjonen av ingredienser eller ferdige legemidler. Dette ble tydelig under covid-19-pandemien, som første til nedstenging og stopp i produksjonen og transporten av legemidler fra blant annet Kina og India. Det er også verdt å merke seg at mange av de eldre typene antibiotika gir produsentene en svært lav fortjeneste, som igjen forårsaker at produsenter trekker seg ut og ikke lenger ønsker å produsere disse legemidlene.

Tilgang til antibiotika er viktig på grunn av deres helbredende kraft, men også fordi tilgang til en full kur med riktig antibiotika kan redusere seleksjonspresstet som forårsaker antibiotikaresistens. Tilgang til antibiotika er viktig for både mennesker og dyr, og over halvparten av all antibiotika som konsumeres på verdensbasis brukes nå til husdyr (10). Det er behov for mer kunnskap om hvordan ulike markeder for antibiotika fungerer i praksis og hvordan antibiotikaenes reiser på tvers av land og kontinenter former tilgangen til og bruken av antibiotika. Dette er noe av det vi bidrar til i forskningsprosjektet jeg er en del av ved Avdeling for samfunnsmedisin og global helse ved Universitetet i Oslo (11).

Litteratur

1. Department of Pharmaceuticals. *Annual Report 2019–20*. New Delhi: Ministry of Chemicals & Fertilizers, Government of India, 2020 <https://pharmaceuticals.gov.in/sites/default/files/Annual%20Report%202019-20.pdf> (4.7.2023)
2. Helsebiblioteket. *Generiske legemidler og bioekvivalens*. <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/artikler/legemidler/legemiddelaktuelt/generiske-legemidler-og-bioekvivalens> (13.6.2023)
3. Bjerke L. Antibiotic geographies and access to medicines: Tracing the role of India's pharmaceutical industry in global trade. *Soc Sci Med* 2022; 312: 115386.
4. Department of Commerce, Ministry of Commerce and Industry, Government of India. *Export Import Data Bank 2020*. <https://trade-stat.commerce.gov.in/eidb/default.asp> (4.7.2023)
5. Zhang M, Bjerke L. Antibiotics “dumped”: Negotiating Pharmaceutical Identities, Properties, and Interests in China–India Trade Disputes. *Med Anthropol Q* 2023; 37 : 148–63.

6. Joseph RK. *Pharmaceutical Industry and Public Policy in Post-Reform India*. 1st edition. New Delhi, London, New York: Routledge; 2016.
7. Zaman MH, Khanna T. The Cost and Evolution of Quality at Cipla Ltd., 1935–2016. *Bus Hist Rev* 2021; 95: 249–74.
8. Horner R. Strategic decoupling, recoupling and global production networks: India's pharmaceutical industry. *J Econ Geogr* 2014; 14: 1117–40.
9. Chatterjee P. Indian pharma threatened by COVID-19 shutdowns in China. *Lancet* 2020; 395: 675.
10. O'Neill J (chair). *Antimicrobials in agriculture and the environment: Reducing unnecessary use and waste*. Review on Antimicrobial Resistance, 2015 Dec. <https://amr-review.org/sites/default/files/Antimicrobials%20in%20agriculture%20and%20the%20environment%20-%20Reducing%20unnecessary%20use%20and%20waste.pdf> (4.7.2023)
11. Institute of Health and Society, University of Oslo *From Asia to Africa: Antibiotic trajectories across the Indian Ocean* 2020 <https://www.med.uio.no/helsam/english/research/projects/antibiotic-trajectories-across-indian-ocean/index.html> (4.7.2023)

Lise Bjerke
lise.bjerke@medisin.uio.no
Institutt for helse og samfunn
Postboks 1130 Blindern,
N-0318 Oslo

Lise Bjerke er ph.d.-stipendiat ved Avdeling for samfunnsmedisin og global helse, Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo.