

· 药物经济学 ·

药物经济学研究与药物开发

魏水易

(第二军医大学药学院 上海 200433)

摘要 本文是药物经济学讲座系列文章的第二篇。重点介绍了在药物开发阶段开展药物经济学研究的必要性,分析了产生这种要求的主要原因,讨论了新药开发不同临床试验阶段可以运行的经济学评价,以及药物经济学研究对广义药物开发的启迪作用。最后,针对药物经济学研究结果应用中可能出现的偏向,提出了应当注意的几个问题。

关键词 药物经济学研究;药物开发;成本—效果分析

Pharmacoeconomics research and drug development

Wei Shuiyi

(School of Pharmacy, The Second Military Medical University Shanghai 200433)

ABSTRACT The pharmacoeconomic studies of a pharmaceutical agent may be planned and conducted early in its development process and continue throughout its use cycle. The driving forces are a rapid increase in population, the lack of health care resources, and cost containment control on the use of medicines. This paper describes pharmacoeconomic researches at several stages of drug development and the benefit to drug development from pharmacoeconomic studies.

KEY WORDS pharmacoeconomic research, drug development, cost-effective analysis

药物是防病治病的重要武器,对药物质量的要求首先应该是安全和有效。长期以来,这种观点一直是药品研制开发的基本出发点。但是,近年来,一种新的观点正在悄然兴起,即新药的价值不再只是它的安全性和有效性,还表现在它对节约医疗资源消耗,提高病人生活质量的价值。因此,有人认为:新药在投入市场之前,除了面对传统的三大障碍:产品质量、安全性和有效性之外,还要克服第四大障碍:经济性,也就是说,以后开发的新药和新制剂不仅要考虑安全、有效,还要注意治疗成本不能太高。^[1]

这种观点不是少数经济学家或研究人员的学术研究课题。事实上,国外一些发达国家的政府有关部门已经做出反应,开始在新药

审批法令中增加对新药成本分析的要求。澳大利亚、加拿大、英国已制定和颁布了有关准则,指导药物研制方面的科研人员和制药企业如何在新药开发早期(Ⅱ期临床试验阶段)进行药物经济学和对生活质量的影响方面的研究。所有这些举措体现了政府、社会和人们对药物治疗的认识在不断深化,也为药品开发研制提出了更高的要求。

一、药物开发中进行经济学研究的必要性

(一)医疗保健开支增加与国民经济发展缓慢的矛盾

随着生活水平的提高,人们对医疗保健的需求越来越高,各国用于医疗保健事业的总支出在国民生产总值中的比例不断上升。

但从世界范围来看,除了少数国家的经济保持增长势头之外,多数国家的国民经济发展不快,许多国家还出现经济衰退。各国的国民生产总值增长速度赶不上医疗保健支出的增长速度。庞大的医疗保健费用对各国政府和社会都是沉重的负担。我国的巨额医疗费用中,药费占了相当大的比例,形成所谓的“白色误区”。例如,有报道:一名退休工人因为发烧,在医院输了几瓶葡萄糖注射液,加了几支抗生素,结帐时竟花了 1000 多元,其中挂号费、治疗费和床位费总共不过 30 元,而进口的菌必治每支 0.5mg 就要 198 元。

另外,新药的开发研制费用越来越高,新上市的药品售价也越来越贵。这些情况迫使各国政府卫生管理部门重新考虑新药审批的条件,在新药的临床试验阶段增加了开展药物的成本—效果分析、新药对病人生活质量的影响等药物经济学的研究内容。为了指导科研机构和企业 在药物开发过程中进行的经济学研究,确保研究的科学性和结果的正确可靠,以及指导正确应用这些研究结果,澳大利亚最先制定和颁布了药物的经济学评价准则(guidelines),随后加拿大、英国等相继制定和颁布了类似的准则。英国卫生部组织学术界和企业界的有关专家成立了一个小组,负责“药物的经济学评价准则”的制订。该准则后来得到英国制药工业协会的赞同。准则包括 12 条,涉及到药物经济学研究的各个方面,例如病人总体的确定、治疗途径的选择、资料来源等。药物的经济学评价中讨论的中心问题是质量和透明度。准则特别强调比较性研究应当特别严谨,因为研究所采用的方法和环境不同,结果也会有差异。^[2]

(二)人口激增与卫生资源有限的矛盾

人口膨胀已经成为十分严重的国际问题。到今年 2 月 15 日我国总人口达到 12 亿人口,有这样庞大的基数,解决人口增长过快是非常严峻的任务。与人口的急剧增长相反,我国现有的卫生资源十分有限,而且还存在着配置不合理,流失浪费等问题,许多农村和

偏远地区缺医少药问题还十分严重。需求与供给的矛盾告诫人们,为了人类的长久生存,必须合理地分配和使用有限的卫生资源。

(三)人口老龄化的压力

在人口增长的同时,老龄人口的比例也在不断增多,目前美国的老年人口已经占总人口的 12%,我国的情况也差不多。老年人人体弱多病,而且多为慢性病,治疗过程较长。另外,老年人用药后的药物不良反应发生率也较高,为控制和治疗药物不良反应又得增加医药品的消耗。因此,老年人是整个人群中消耗卫生资源最多的群体。但是,在社会的老年群体中,需求增长和支付能力有限的矛盾最为突出,大多数老年人经济收入不高,医疗保健开支主要靠政府或社会保险机构承担,因而在治疗用药时必须考虑实际的经济承受能力。

(四)医疗制度改革的紧迫性

过去几十年,许多国家把向本国公民提供公费医疗或医疗保险做为社会福利事业,普通百姓也认为看病吃药由国家或社会负担是天经地义的个人权利,无形中助长了“反正不要自己付钱,用药越多越好”的倾向,造成大量药品的浪费。近年来,许多国家的政府都在搞医疗保障制度的改革,而且改革的要点都是个人多承担一点,减轻国家或社会的负担。例如,匈牙利城乡居民多年来普遍享受公费医疗,持医生处方买药,个人支出的份额还不到药价的 5%。这样国家每年需要给予巨额补贴;而且光药费的补贴 5 年间就增长了 10 倍。为了改变这种状况,匈牙利政府决定从今年 3 月起减少对各种药品的补贴,对 750 种基本药物的补贴率为 90—95%,对 550 种药品的补贴率为 70%,对 170 种药品的补贴率仅为 40%,而对 350 种非处方药物则不予补贴。

随着公费医疗制度的改革,医生开方和病家服药只求药物的疗效和安全性,不计较治疗成本的现象将不再存在,再也不可能因患轻度感冒就使用昂贵的新抗生素和球蛋

白。药物的使用原则将会发生变化,除了考虑选用的药物安全、有效外,还要求具有较好的成本—效益比。使用药品从不计工本到慎重考虑是否“物有所值”,应当说是用药观念朝合理化方向的进步。

所有这些变化都给从事药品开发研制的科研单位和制药企业带来不小的冲击。国外许多大企业为了自身的利益,设立了药物经济学研究部门,专门对本公司开发研制的新药进行成本—效果分析,力图证明本公司的产品的成本—效果方面比其他同类药品有更多的优势。有的制药公司还在产品广告或包装说明书中声称自己的药品有更好的成本—效果比值,替产品扩大市场占有率增加砝码。制药企业成为开展药物经济学研究的积极拥护者和实干家,从一个侧面反映出开展药物经济学研究势在必行。

二、药物开发过程中的经济学研究

应当在药物开发的临床试验阶段就开始药物经济学研究,以便新药或新制剂被批准上市时得到有关的经济情报。在Ⅰ期临床试验阶段的同时进行疾病成本评价,一方面有助于决定药物研究是否继续,另一方面也为下一步药物经济学研究积累资料。Ⅱ期临床试验阶段开始在小样本病人中研究药物作用,这时可以开始或继续疾病成本评价,也可开展药物对病人生活质量影响的初步研究。Ⅲ期临床样本数扩大,并且已经取得了一定的原始资料,正是设计和实施药物经济学研究的有利时机,结合前瞻性临床试验进行药物经济学研究,可以比较新药与其他同类药物或治疗方法在经济学方面的优劣,预测新药的市场前景。在药物上市后(即Ⅳ期临床)阶段,可以计划和实施系统的回顾性和前瞻性药物经济学研究,在实际用药人群中借用流行病学的方法,收集资料,分析评价。药物上市后的经济学研究没有临床研究的种种局限性,容易反映真实的用药情况,研究结果带有普遍意义^[3]。

由于自身的特殊性,药物的成本—效果

分析(CEA)不同于随机临床试验(RCT),主要差别见表1。

表1 CEA与RCT差别^[4]

	随机临床试验	成本—效果分析
目的	确定有效性和安全性	确定日常条件下的净价值
比较对象	安慰剂	相关的替代治疗手段
结果	经常很有限	健康状况
样本大小	较小	很大
研究周期	一般为短期	一般很长,有时持续病人的一生

对急救药物来说,RCT和CEA的结果可能相似,但对于慢性病情就不一样。RCTs的终点值(例如需要降低的血压值)甚至可以作为CEA的重要资料来源,两者的结果没有可比性。

三、药物经济学研究对药物开发的启迪作用

将经济学原理引用到药学研究中,赋予了药物开发以新的涵义,扩大了药物开发的范围。药物开发不单指研制具有新的治疗效果或较低毒副作用的新药,还可以从开掘现有药物资源的利用率,降低治疗成本,提高治疗的成本—效益比值等方面寻找药物开发的方向。通过药物经济学研究,可以为这种广义的药物开发提示新的思路:

(一)开发更多的“治愈”药物

迄今为止,人类对根治许多疾病还无良策,现有所采用的多数药物只能缓解症状,减轻痛苦,达不到治愈疾病的要求。从经济学观点看,具有治愈疾病效能的药物其成本—效益比值要大于缓解症状的药物。首先,“治愈性”药物消耗的医药资源一次性的,而“缓解性”药物需要反复用药,消耗是持续性的;其次,根除了疾病,患者可以照常工作,不必因经常请病假而减少个人收入;第三,通过治愈疾病来调整病人的生活质量,病人获得的实际效益远胜于暂时减轻痛苦。因此,研制生物工程制剂等有治愈疾病功效的药品已成为药物开发的热点。

(二) 研究出更多的方便剂型

现有的许多药物因剂型问题,病人必须上医院看医生,凭处方购药,在医疗单位进行治疗,如静脉注射剂等。有些药则因治疗剂量与中毒剂量非常接近,必须在医护人员监护下给药。如果进行剂型改革,研制出病人可以在家庭自己使用的药剂(如口服制剂、透皮吸收制剂等),或者比较安全的剂型(如缓释剂、控释剂),那么许多处方药品也能转变成非处方药品,病人可直接从零售药房购买到,节省下医院挂号费、医生诊治费、住院费和治疗费,有效地降低常见病和慢性病的治疗成本。另外,通过药物代谢动力学研究,增加药物吸收率,提高药物的生物利用度,则可以减少给药剂量,让有限的药品治疗更多的病人,真正实现物尽其用。

(三) 优化药物治疗方案

临床上有些治疗方案,虽然在疗效、毒副作用方面无可非议,但治疗成本一直比较高。经过专门的药物经济学研究加以改进,完全能够在经济学上更加合理。例如,美国药物经济学家 Bakst 及其同事调查发现所在医院接受骨髓移植的患者每次住院的平均药品开支达 9000 美元。审查给药方案发现,为预防巨细胞病毒感染,每位病人都静脉注射阿昔洛韦(每日 3 次,每次 250mg/m³)和免疫球蛋白。经过科学论证,他们认为接受自体骨髓移植的患者不需要大剂量的阿昔洛韦,因此将这类病人的药量减半。结果发生巨细胞病毒感染的患者并未增加,仅静注阿昔洛韦一项就节省 20 万美元。他们又停止给自体骨髓移植患者静注免疫球蛋白,又节省了 20 万美元。

(四) 挖掘现有药物的应用潜力

加拿大一所医院的研究表明:肾移植病人使用环孢霉素时合并使用维拉帕米或地尔硫卓,可减少前者的用量,每位病人一个疗程(10 天)就可节约 40.30 加元。^[5]我国的环孢霉素价格比较高,如果采用这种联合用药方案,节省的药费会相当可观。维拉帕米一类钙

拮抗剂能抑制环孢霉素的体内代谢,减少后者的给药剂量。这种联合用药虽然不能增强疗效,但却能大大降低治疗成本,在经济学上是非常合理的。

四、药物经济学研究应当注意的几个问题

医疗保健制度的改革加剧了药品市场竞争的激烈程度。因此,国外有些制药公司自愿出资请专业人员为本公司产品做成本—效果分析,试图以此提高自己产品的市场竞争力。这些研究往往良莠混杂,结果的可靠性值得怀疑。有的因为贬低了竞争对手的产品,还引起法律纠纷。药物经济学研究是非常科学严谨的研究,不能掺杂任何虚假。无论是科研学术单位还是制药企业,在药物开发过程中进行药物经济学研究,必须注意以下几点:

(一) 端正研究目的

对新研制成功的药品进行成本—效果分析等经济学研究一般是为了证明其某方面的优势,以便能列入国家基本药物名单或者进入公费医疗报销药品范围。不应当借研究结果诋毁同类其他药品,也不能以此作为药品的促销手段。

(二) 严守实施准则

药物开发过程中的药物经济学研究必须有质量控制标准,即国家卫生管理部门制定的实施准则。研究立项应当经有关部门批准,研究样本大小、对照药品、采用方法、结果评价等都应当按规定进行。

(三) 坚持科学态度

凡是用于申报新药或者申请列入国家公费医疗报销范围的药品,药物经济学研究必须经得起同行专家的验证,研究结果必须可靠。因为这类研究将会在全国范围内重复,与同类竞争药物进行比较,考察会十分严格。

参考文献

- [1] Anonymous. The fourth hurdle for new medicines. *Pharmaceutical Medicine* (editorial). 1994; 8:3~4.
- [2] Guidelines for the economic evaluation of pharmaceuticals. *Pharmaceutical Medicine* (editorial). 1994; 8:6.
- [3] Bootman IL, Townsend RJ, McGhan WF. Introduc-

tion to Pharmacoeconomics. In: edited. Pharmacoeconomics. 199;9~10.

[4] Coleman S. Pharmacoepidemiology important in the cost-containment era. Inpharma. 1993;911:7.

[5] Sketris IS, Methot ME, Nicol D, et al. Effect of calcium-channel blockers on cyclosporine clearance and use in renal transplant patients. Ann of Pharmacotherapy. 1994;28:1227~31.

治疗严重感染用头孢吡肟* 还是用头孢羧噻肟

陈征宇摘译 张 钧校

根据美国纽约 Millarel Fillmore 郊区医院的 Joseph Palaclino 博士研究, 头孢吡肟 (Cefepime) 在治疗严重感染方面比头孢羧噻肟 (复达欣) 成本效果更好。

他根据 7 篇尚未发表的头孢吡肟和头孢羧噻肟比较效果的文章进行了回顾性的药物经济学分析。这其中涉及的病人患有尿路感染, 下呼吸道感染和皮肤感染(包括那些伴有菌血症的病人)。

临床评价表明, 在 1637 名病人中, 头孢吡肟和头孢羧噻肟的受试者临床成功率都为 88%, 同时分别有 17% 和 19% 的病人有不良反应。头孢羧噻肟(平均剂量 29.1g) 和头孢吡肟(平均剂量 17.6g) 分别每 8h 和 12h 服用 1 次, 并且对两组都要求有 8d 治疗的

值。每个病人的治疗成本估计头孢吡肟为 10 美元/g, 头孢羧噻肟 9 美元/g, 医院的成本为 752 美元/病人/天(1993 年)

头孢吡肟一直成本效果较高

头孢吡肟和头孢羧噻肟两治疗组的平均总成本分别为 6839 美元/病人和 7309 美元/病人。这些成本包括联合使用抗菌药的成本, 药品配制和服用, 治疗失败和不良反应的用药救治和医院成本。根据药物和医院成本的决策和灵敏度分析, 头孢吡肟始终比头孢羧噻肟更具成本效果。有趣的是, 根据 Paladino 博士报告, 当成功的可能性在 60% 至 97% 之间变化时, 头孢羧噻肟认为有较好的成本效果, 比头孢吡肟效能高 31%。

[摘自 INPHARMA 1994, (945):7]

表面活性剂对新生儿呼吸窘迫综合症的影响

陈征宇摘译 张 钧校

在新西兰, 治疗新生儿呼吸窘迫综合症 (RDS) (严重时要保证供氧) 的成本估计为 12.50 万新西兰元/年—超过医院用于儿童保健费用的 4%。这是该国家 5 个地区性婴儿重症监护病房的研究者的结论, 他们均参加了 1991 年国际 OSIRIS 试验。

本试验涉及 265 名平均出生体重 1.3kg, 平均妊娠期为 29 周的新生儿, 早期的表面活性剂治疗效果(出生后 2h 以内) 与延期的选择性治疗(新生儿已出生 2h, 插管, 临床诊断为 RDS) 进行了比较。

新西兰婴儿的低死亡率

所有的新生儿平均插管 12.5d, 其中

(下转 111 页)

* 本文发表时, 头孢吡肟在美国仍是个试验性药物, 而且售价尚未确定, 因此本研究定了一个竞争性价格。