

*Martin Dossenbach*

## **Włączanie analizy ekonomicznej w prace rozwojowe nad nowymi produktami w firmach farmaceutycznych**

Lekarz prowadzący badania kliniczne, Eli Lilly, Wiedeń, Austria

### **Streszczenie**

Całościowy koszt opieki medycznej i farmaceutycznej stale wzrasta. Sumaryczny wydatek ponoszony przez społeczeństwo, instytucje opieki zdrowotnej oraz pacjentów, w zestawieniu z kosztami finansowymi będzie coraz powszechniej analizowany i musi zostać w przyszłości określony. Będziemy stale wypełniać zadania na polu farmakoeconomii. Oznacza to, że przedsiębiorstwa inwestują oraz będą kontynuowały inwestowanie w rozwój nowych substancji farmakologicznych. Ale oczywiście strony negatywne również będą wykazywały dobre strony, jak to zostało przedstawione przez Adriana Towse, szefa Biura Farmakoeconomii Medycyny w Wielkiej Brytanii – „Farmakoeconomia zdrowia stwarza okazję dla przemysłu farmaceutycznego do wykazania swojej wartości dla społeczeństwa oraz drogę dla systemu opieki zdrowotnej do identyfikacji tej wartości”.

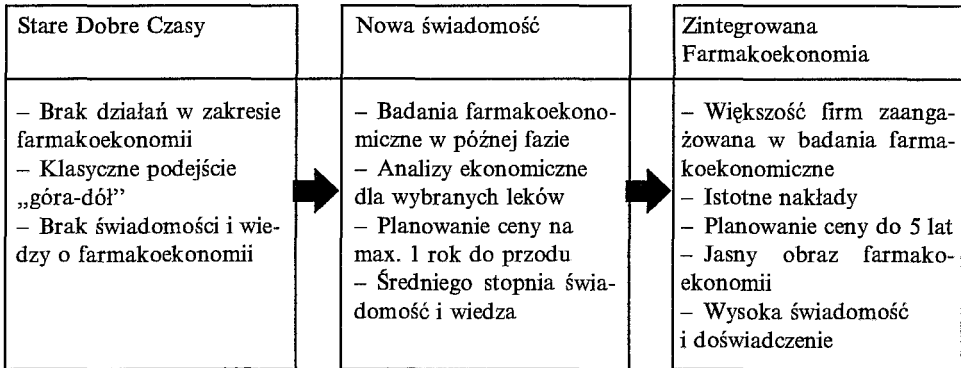
### **Wstęp**

Do niedawna wykazanie bezpieczeństwa oraz skuteczności leku było jedynym wymogiem koniecznym do przeprowadzenia rejestracji leku i wprowadzenia go na rynek. Mniej środków finansowych przeznaczano na badania mające określić odpowiednią oraz uzasadnioną ekonomicznie cenę produktu. Sposób określania ceny w „dawnych czasach” w klasyczny sposób, tzw. „góra-dół”, przeprowadzany był przez grupę kierowniczą, która na podstawie danych z badań rynkowych „wymyślała” cenę nowego leku. Nie miały wówczas miejsca żadne działania na gruncie farmakoeconomii, jak również nie istniała świadomość ani żadne doświadczenia w tej dziedzinie. Powyższa sytuacja uległa drastycznej zmianie w przeciągu ostatnich lat. Począwszy od okresu przejściowego, kiedy prace farmakoeconomiczne były przeprowadzane jako ostatnia czynność dla wybranych leków, wyłącznie w zakresie planowania cen, i to na okres jednego roku, większość znaczących przedsiębiorstw przyjęła bardziej konkretny sposób podejścia do zagadnienia (rycina 1).

Wszystkie zasadnicze gałęzie gospodarki rynkowej są obecnie zaangażowane w działania na polu farmakoeconomii. Przedsiębiorstwa przeznaczają dwa rodzaje swoich zasobów: pieniądze oraz siłę ludzką na badania w zakresie ekonomii ochrony zdrowia. Na przykład w firmie *Lilly* ilość osób biorących

Rycina 1

Firmy rozpoczęły działania w dziedzinie farmakoekonomii



udział w badaniach farmakoekonomicznych uległa zwiększeniu z 2,5 osoby w 1988 roku do około 50 osób na całym świecie w roku 1995. Stanowi to wzrost o 2000% w okresie 7 lat. Wzrosła nie tylko liczba pracowników, lecz również ich kwalifikacje oraz doświadczenie. Szacuje się, że w przyszłości odsetek nakładów na badania w zakresie ekonomii zdrowia stanowił będzie 10% całości wydatków na badania naukowe. Zmianie uległa również perspektywa planowania. Fazy badań ekonomicznych w dziedzinie ochrony zdrowia będą obecnie rozpoczynały się bardzo wcześnie w procesie badań nad nowym lekiem i będą stale prowadzone, aż do momentu zakończenia opieki nad pacjentem. W chwili obecnej farmakoekonomia uzyskała określone oblicze, tak że każda gałąź gospodarki bardzo chętnie ją wykorzystuje w procesie planowania przyszłych inwestycji. Wewnętrzna świadomość w zakresie tej nowej, sprzyjającej sytuacji jest obecnie bardzo wysoka. Jednym z najistotniejszych elementów pracy ekonomisty w firmie farmaceutycznej jest kształcenie ludzi w zakresie „realnych” możliwości, jakie niosą ze sobą tego typu analizy.

Dlaczego tak się stało? Brany dotychczas lekką ręką przez większość Europejczyków hojny system finansowanej przez państwo opieki medycznej, który rozkwitł w Europie, staje się powoli polem pod dyskusję z uwagi na stale rosnące koszty opieki medycznej (6–9% rocznie), co ma się w znacznej dysproporcji do wzrostu gospodarczego (2–4% rocznie). Nie ma obecnie wystarczających zasobów mogących zapewnić wszelką technicznie możliwą ilość działań nad ochroną zdrowia, których pacjenci oczekują. Wyrzeczenia oraz kompromisy są w takiej sytuacji nieuniknione. Można powiedzieć, że wkroczyliśmy w nowy etap w dziedzinie opieki medycznej. W okres, kiedy ocenie podlegają koszty (Relman 1988).

Istotnym elementem nowej ery jest świadomość, że ocena pozytywnych osiągnięć medycznych jest niezwykle istotna w przypadku dokonywania analizy postępowania medycznego. Kluczowe ogniwa systemu opieki medycznej (tj. płatnik, świadczący usługi medyczne i pacjent) w rosnącym stopniu koncentrują się na wynikach działań medycznych oraz rodzaju świadczonej opieki.

Do zadawanych szczegółowych pytań należą: Czy pacjenci rzeczywiście korzystają ze świadczonych wobec nich usług? Jaka część społeczeństwa odnosi korzyści? Z szeregu dostępnych alternatyw, jakie postępowanie jest najlepsze dla pacjenta? Czy płatnicy oraz pacjenci dostają tyle, ile powinni za wydane dolary czy złotówki?

Leki zaliczane są do jednych z najmniej kosztownych oraz najbardziej opłacalnych środków opieki medycznej na całym świecie. Jakkolwiek w chwili obecnej koszty leków poddawane są bardzo wnikliwym analizom. Świadczący usługi medyczne utożsamiają farmaceutyki jako jeden z zasadniczych środków w zakresie ograniczania wydatków. Poprzez obniżanie cen lub ograniczanie dostępu pacjentów do nowych „lepszych” leków niekoniecznie osiągamy obniżenie ogólnych wydatków na opiekę medyczną.

Patrzeć na cenę leków z dala od zagadnienia ogólnych kosztów leczenia pacjenta lub bez powiązania z ogólnymi korzyściami, jakie niesie ich użycie jest krótkowzrocznością.

Konieczne jest poszerzenie badań mających wykazać wartość farmaceutyków w zestawieniu z innymi rodzajami postępowania terapeutycznego.

Farmakoekonomia medycyny jest polem badawczym, które jest w stanie odpowiedzieć na powyższe pytania. Rządy niektórych państw (Austrii, Kanady) już zdecydowały o wprowadzeniu prawnego wymogu przeprowadzania analiz farmakoekonomicznych przed zatwierdzeniem ceny leku. Prawie większość krajów europejskich bardzo zaleca, aby firmy farmaceutyczne dołączały wyniki analiz farmakoekonomicznych do pakietów informacyjnych dotyczących wyceny leku.

Tak więc nowa gałąź – farmakoekonomia stała się koniecznością i została zaakceptowana jako partner w prowadzeniu procesu rozwojowego.

### **Farmakoekonomia a prace badawczo-rozwojowe nad lekami**

Zasadniczą kwestią jest odpowiedź na to, kiedy jest najodpowiedniejszy okres na przeprowadzenie badań farmakoekonomicznych. Rycina 2 przedstawia fazy badawczo-rozwojowe nad nowym lekiem.

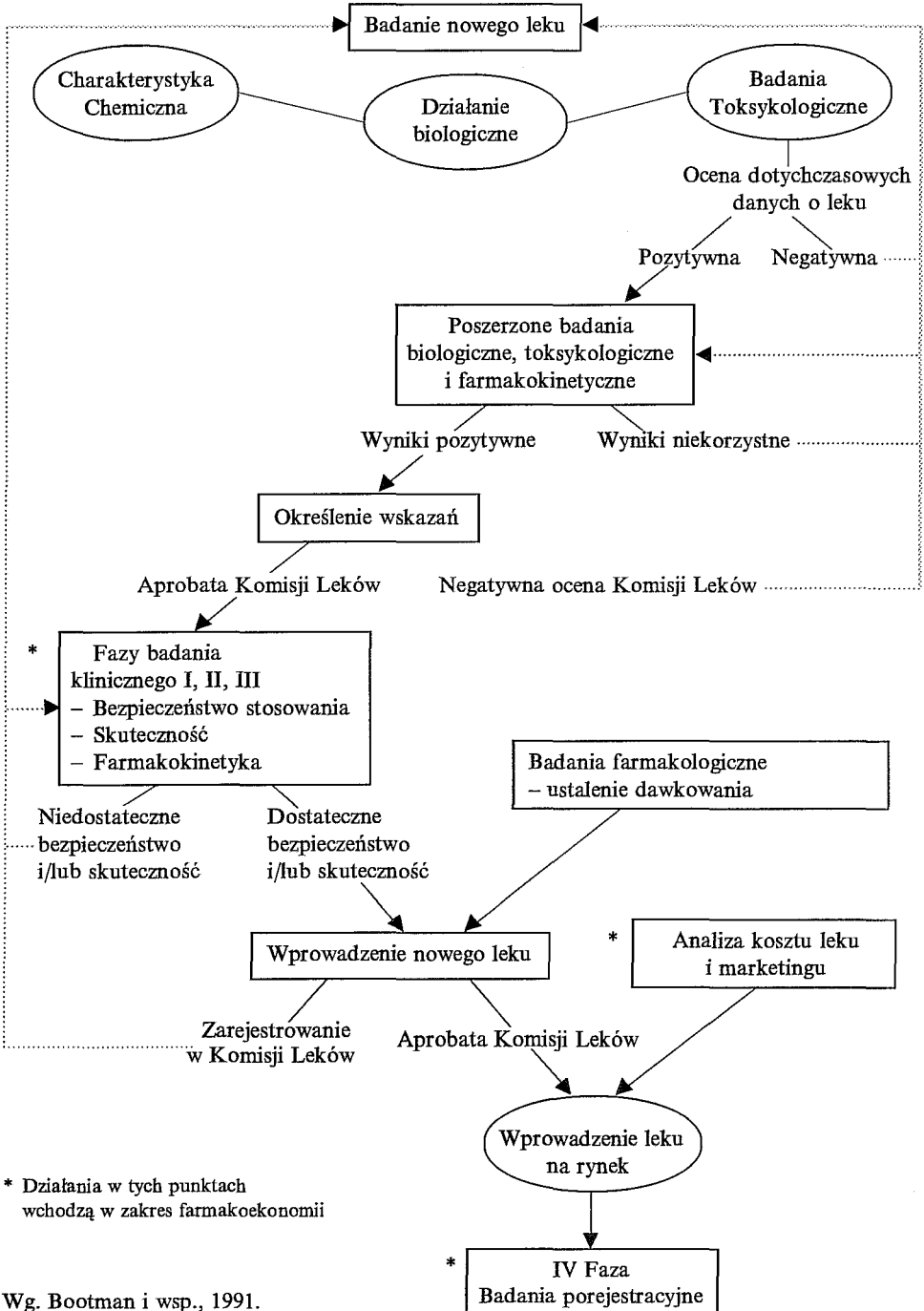
Badania farmakoekonomiczne mogą być planowane oraz przeprowadzane w okresie badań klinicznych oraz podczas Fazy IV na etapie postmarketingu. Kolejnym faktem jest, iż podstawowe działania badawczo-rozwojowe mogą być poprzedzone wstępnymi analizami farmakoekonomicznymi. Dlatego też analizy mogą być przeprowadzane podczas różnych faz badań nad lekiem. Poniżej przedstawiono skrót elementów składających się na każdą fazę.

#### ***Odkrycie leku:***

Ocena wszystkich (bezpośrednich oraz pośrednich) kosztów określonej jednostki chorobowej występującej w danej populacji określana jest jako „koszt

Rycina 2

\* Schemat badania nowego leku



\* Działania w tych punktach wchodzą w zakres farmakoekonomii

jednostki chorobowej”. Metodologia ekonomiczna usiłuje wykazać, w ujęciu makroekonomicznym, wszystkie koszty wiążące się z określoną chorobą.

Powyższe badania służą następującym celom. Zapewniają wnikliwą analizę dotyczącą wszelkich kosztów związanych z określoną jednostką chorobową, pod względem zasadniczych czynników finansowych, jak również to, w jakim stopniu zaawansowanie choroby ma wpływ na koszty. Na przykład ostatnia praca opublikowana przez Daviesa (2) wykazuje, że 41% poważniejszych przypadków schizofrenii pochłania 97% całkowitych wydatków na leczenie schizofrenii w Wielkiej Brytanii. Na podstawie tego typu badania firma farmaceutyczna uzyskuje niezwykle cenne dane, na podstawie których jest w stanie zdecydować, czy warto inwestować w daną jednostkę chorobową czy nie. Dlatego też tego typu badania powinny być przeprowadzane w początkowej fazie badań przedklinicznych nad nowym lekiem.

### ***Badania Fazy I:***

Celem wstępnych badań klinicznych (Faza I) jest określenie profilu toksyczności leku u ludzi. To właśnie w okresie tej fazy należy najpóźniej przeprowadzić badania określające „koszt jednostki chorobowej”, aby pomóc w decyzji odnośnie dalszego prowadzenia badań nad lekiem oraz celem zwiększenia zasobu informacji koniecznego do dalszych analiz farmakoekonomicznych.

### ***Badania Fazy II:***

W Fазie II lek jest podawany ograniczonej liczbie badanych, u których stwierdzono określoną chorobę. Wyłącznie pacjenci nie mający dodatkowych obciążeń są preferowani do badań tej fazy. Aby wykazać niezaprzeczalne korzyści płynące z zastosowania leku należy porównać jego efektywność z typowym, dotychczas używanym w danej jednostce chorobowej lekiem lub tam, gdzie istnieje zgoda komisji etycznej – z placebo. Powyższe porównania służą ustaleniu optymalnego dawkowania dla uzyskania prawidłowej aktywności terapeutycznej leku. Podczas tej fazy możliwe jest rozpoczęcie lub kontynuacja badań nad „kosztem jednostki chorobowej”, a także wstępną ocenę (QOL).

### ***Badania Fazy III:***

W Fазie III lek podawany jest dużej liczbie pacjentów w określony sposób i w ostatecznej formie. Większa liczba badanych pozwala na dokładniejszą niż w fazie poprzedniej analizę właściwości leku, a także pozwala na wychwycenie rzadkich reakcji pacjentów na lek. Jeżeli jest to możliwe włączani do próby są także pacjenci z różnym stopniem zaawansowania choroby, aby szerzej poznać właściwości leku.

Dyskusje, planowanie oraz wdrażanie analiz farmakoekonomicznych w tym okresie badań jest niezwykle istotne. W ten sposób prospektywne

badanie kliniczne, które objęło także badanie farmakoekonomiczne jest bliskie ideału. Krytycy tego typu badań twierdzą, że analiza ekonomiczna zahamuje proces wdrażania nowego leku. Natomiast zwolennicy badań farmakoekonomicznych zgadzają się, iż wyłączając przypadek, kiedy leczenie przy użyciu nowego leku nie ma alternatywnych sobie metod i jest rzeczywiście krokiem przełomowym, korzyści płynące z zastosowania leku muszą być naukowo zbadane.

### ***Badania Fazy IV:***

W okresie pomarketingowych badań Fazy IV możliwe jest zaplanowanie prospektywnych oraz retrospektywnych badań farmakoekonomicznych oraz ich przeprowadzenie, mające na celu wykazanie racji stojących za wykorzystaniem leku. Pomarketingowe badania farmakoekonomiczne są niezwykle istotne, gdyż pozwalają na przeprowadzenie analizy kosztów oraz konsekwencji terapii lekiem w sposób dogodniejszy niż podczas kontrolowanych badań klinicznych.

Coraz powszechniej wykorzystywane są badania farmakoepidemiologiczne celem dokładniejszego poznania skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków podczas Fazy IV. Dane epidemiologiczne uzyskane na temat jednostki chorobowej oraz jej leczenia mogą okazać się niezwykle istotnymi informacjami dla oceny ekonomicznej określonego sposobu leczenia. We Francji, na przykład, wymagane jest przedstawienie danych na ten temat w okresie do 3 lat po zatwierdzeniu ceny urzędowej leku. Na tym etapie dokonywana jest ponowna analiza ceny leku. Właściwe zrozumienie historii naturalnej choroby oraz sposobów jej leczenia pozwala na ocenę czynników mogących mieć farmakoekonomiczne implikacje pod względem „kosztów choroby” oraz QOL.

### **Związki pomiędzy ocenami ekonomicznymi a badaniami klinicznymi**

Jak to zostało uprzednio wykazane, badania kliniczne mają służyć określeniu skuteczności oraz bezpieczeństwa prowadzenia określonych metod leczenia. Związki pomiędzy oceną ekonomiczną a badaniami klinicznymi są trojaki: (1) ocena farmakoekonomiczna może być celem drugorzędowym badania klinicznego, które za cel zasadniczy ma ocenę bezpieczeństwa i skuteczności leku, (2) ocena farmakoekonomiczna może być zasadniczym celem badania, (3) ocena farmakoekonomiczna może być wykonana retrospektywnie w oparciu o dane uzyskane z poprzednich badań klinicznych.

Analiza farmakologiczna różni się od klasycznego badania klinicznego pod dwoma względami. Po pierwsze, analiza ekonomiczna jest bardziej nastawiona na ekstrapolację możliwych zdarzeń w „rzeczywistości” niż w sytuacji kontrolowanej. Innymi słowy badania ekonomiczne bardziej skupiają się na efektywności (tym co może się zdarzyć w rzeczywistości) niż na skuteczności (to co się dzieje w normalnych warunkach).

Po drugie, analiza ekonomiczna stara się określić różnice w wyniku końcowym, podczas gdy badanie kliniczne skupia się na czynnikach medycznych (np. ciśnienie tętnicze krwi). Badanie ekonomiczne nakierowane jest na pomiar efektów wykorzystania zasobów, produktywność i/lub QOL. Jako konsekwencja tych różnic intensywny nadzór kliniczny, będący elementem badania klinicznego, nie jest niezbędny w przypadku badania ekonomicznego. Niemniej jednak również inne aspekty próby klinicznej są zazwyczaj ogromnie istotne dla analizy ekonomicznej (np. specyficzne kryteria doboru pacjenta, randomizacja, „ślepi” klinicyści oraz pacjenci). Celem ogólnego zapoznania się z różnicami pomiędzy klinicznym i ekonomicznym sposobem gromadzenia danych proszę zwrócić uwagę na rycinę 3.

Rycina 3. Różnice pomiędzy badaniami klinicznymi a ekonomicznymi  
Metodologia oraz perspektywy badań klinicznych i ekonomicznych

	Badanie kliniczne	Badanie ekonomiczne
Cel	Skuteczność/bezpieczeństwo	Opłacalność
Typ	Kontrolowany	Otwarty
Rodzaj próby	Randomizowana podwójnie ślepa	Randomizowana/Według grupy
Dobór pacjenta	Ograniczony (homogeny)	Naturalny (reprezentatywny)
Wielkość próby	W zależności od oczekiwań	W zależności od warunków ekonomicznych
Dawka/czas leczenia	Określony	Zmienny
Oдноśnik	Placebo, Одноśnik	Zmienny
Dodatkowe leczenie	Kontrolowane	Zmienne
Opieka medyczna	Kontrolowana	Zmienna
Hospitalizacje	Kontrolowane	Zmienne
Badania laboratoryjne	Kontrolowane	Zmienne
Obserwacja	Selektywna (wyłączeni)	Nacelowana na skutek
Czas trwania próby	Zależnie od oceny klinicystycznej	Zależnie od oceny ekonomicznej
Rezultat	Kliniczny	Kliniczny/ekonomiczny
Analiza danych	Jedno- dwu- zmienne	Wielozmienne

- 1) Relman A.S. Assessment and accountability: The third revolution in medical care. *New England Journal of Medicine*. 1988; 319, 1220–1221
- 2) Davies L.M. and Drummond M.F.: The economic burden of schizophrenia. *Psychiatric Bulletin* 1990, 14, 522–525