

# 藥廠商提供利益與開處方的關聯(3)：各種利益的影響

美國St. Louis大學及Glennon主教兒童醫院 朱真一

## 前言

在本刊討論一系列的醫學「利益衝突(conflict of interest)」問題<sup>1</sup>，最主要想介紹美國對這問題的關心。上幾期已討論不少<sup>2-4</sup>，藥廠商為推銷產品，提供利益給醫師及其他可開處方的醫療人員。上面幾篇拙文主要以一些數據，來討論廠商提供利益，如何影響醫師開處方。因為這類的研究不少，這裡來繼續探討，尤其上幾期沒討論到的題材，譬如不同專科有否差別。多瞭解美國的情況，尤其想如何改進的討論，可給台灣參考。

跟上幾期的討論一樣，大部分的研究仍主要以美國Medicare Part D的給付，找出醫師開處方的數據，廠商提供利益則靠「公開給付計劃(Open Payment Program)」，以這兩數據來分析探討。此篇繼續來看更多論文，尤其廠商提供利益，對各不同的專科醫師開藥處方的影響。

上期討論的藥，一般內科、家醫科、小兒科及較專門的次專科(sub-speciality)都會用。可是有些藥，幾乎只有次專科醫師才使用的專科藥。藥廠商對這些專科使用的藥的推銷術，想會有些不同，所以值得多多來探討。多多討論廠商提供利益，對不同專科醫師開處方的影響，想會有更多數據可供台灣參考。

## 廠商提供利益對不同專科醫師開處方的影響

上期提到過探討華盛頓特區(Washington DC)的醫師，接受廠商利益對開處方的影響的論文<sup>5</sup>，也探討不同專科醫師，受廠商利益的影響有否差別？他們的研究分析12個專科，雖

然大部分的專科有類似的發現，不過不同專科接受的廠商利益不甚相同，影響開處方的程度想會有些不同。絕大部分研究發現，廠商提供利益給醫師，跟醫師開各廠商的高藥價處方有關聯，但少數專科醫師的處方藥價沒增加。有三專科（一般內科、家醫科及眼科）的開處方的藥價較高外，而且開原廠牌藥(branded drug)的百分比比較高<sup>5</sup>。

另外廠商利益跟婦產科、泌尿科及皮膚科醫師開藥價高的處方一樣有關聯，但跟開原廠牌藥的處方百分比則沒明顯增加。探討的其他各科，可能因人數較少些，給的利益或有些不同，有些專科沒明顯地有統計學上的差別。其他類似的研究，探討的結果的專科差別，有些結果不同。上期提到的Perlis& Perlis的另一研究<sup>6</sup>，他們所研究12專科的差異就不太一樣，他們的發現一般內科、外科及家醫科，較少醫師接受廠商提供的利益，專科如神經科、內分泌科則是給少數人高利益。這研究跟上述Wood等研究華盛頓特區醫師的論文中的專科差別相當不同<sup>5</sup>。可能分科探討時，研究人數少些，而且各地有不同的提供利益的方法，因此會有些差別。

無論如何，這兩篇對12專科的探討，雖然專科的差異有些不同，兩篇作者的結論，基本上都是，接受廠商的利益跟增加藥處方價有密切關聯，最主要(greater portion)的理由是開處方時，多用原廠牌藥(branded drug)，少用學名藥(generic drug)，而且接受越多廠商利益者，越多開那些廠商的原廠牌藥，越少開學名

藥處方。

### 廠商不推銷專利權即將消失的產品

廠商提供利益關聯的研究，從上面的討論知道，就是同一研究的數據，甚至同一專科醫師開的同類藥的處方，大部分醫師們開藥品處方的增加，跟廠商提供利益有關聯，但是少數的沒有。這本不稀奇，不同探討會有些不同結果<sup>7,8</sup>。不過有一研究的報導特別指出，有時可能跟廠商的策略( strategy)有關，廠商提供利益時，要推銷的產品有差別。

有篇“Pharmaceutical Industry Payments and Oncologists' Selection of Targeted Cancer Therapies in Medicare Beneficiaries”<sup>7</sup>，在討論中就報導，藥廠商的產品兩種之一的nilotinib的專利就將到期，廠商要推銷的是該藥廠的新藥imatinib而非專利權即將到期的nilotinib。所以專利將到期的nilotinib的處方沒增加，但是接受廠商利益者增開新藥imatinib的處方多，主要因為廠商的大力推銷新藥，不推銷就將消失專利權的藥。

### 其他最近出版的研究報導

上面及以前諸期的討論<sup>2,4</sup>，說明了藥廠商提供利益，跟藥處方價格提高很有關聯，還有可能會影響醫療品質等相當嚴重的問題，就是沒有明顯的數據確定有因果關係，但這關聯還是很值得關心。因為廠商提供利益及醫師處方的數據，目前很容易得到，這關聯的探討就越來越容易做。2019年就有不少的討論，除了醫學界、公共衛生學界及替他醫療有關的領域有很多討論外，連媒體及其他行業也報導或評

論。

只稍上網搜尋，就找到2019年醫學期刊就有4篇有關廠商提供利益及開處方的關聯的研究。先來看看這些更詳細的探討，這些研究探討抗癌藥、Proton-pump inhibitors(PPI)、治療發炎性腸病(Inflammatory bowel diseases)的藥、及控制痙攣及痛疼藥等跟廠商提供利益的關聯。先來看這四項研究，不同專科醫師跟廠商提供利益關聯的研究報導。

### 兩種PPI藥Dexilant及 Nexium跟利益衝突的關聯

先來看一篇治療胃食道逆流、胃及十二指腸潰瘍等的Proton-pump inhibitor (PPI)的Dexilant及Nexium 兩原廠牌藥的探討<sup>9</sup>，研究者一樣找廠商提供利益的的Open Payment Program，跟Medicare Payment D 給付的醫師所開藥處方的藥價來比較。兩數據都是2014及2015兩年的資料。

接受Dexilant藥廠商給付的7,876位中的5,042位醫師，就是64%接受廠商提供利益的醫師，開Dexilant的藥，但是247,571位，從未接受廠商利益者，只39,778位(16%)開Dexilant這原廠牌藥。類似地接受製造Nexium廠商利益者，95%開Nexium，沒接受者至只49%開Nexium。這兩套數據的比較，統計學上都是P值<0.001的差別，都是極有意義的差別。廠商提供利益，不但跟醫師開原廠牌藥的百分比有關，醫師開這些藥的次數跟廠商提供的利益數目，有成正比的密切關聯，統計學上也是極有意義的差別的p<0.001。

不過必須瞭解，這些廠商提供的利益仍是很少量，像Dexilant廠商提供的中間值(median)不過\$19，就是一半以上只不過吃頓免費的餐飲而已，Nexium的廠商也提供平均\$39的利益而已。此研究還發現，醫師接受利益及開處方的關聯，不管醫師是耳鼻喉科、胃腸科或其他科，並沒有什麼差別，都一樣有統計學上極有意義的關聯<sup>9</sup>。

很有趣地在此論文的最後的討論中提到，Nexium的專利期限這期間已到期，2015年一月跟Nexium一樣的化學品的學名藥esomeprazole已批准上市。討論中就說，廠商提供Nexium這原廠藥的利益以及銷售量都大量減少，這是學名藥才開始的第一年，2015年廠商提供利益與增開處方的關聯仍存在，以後的情況會如何還沒有人報導。

順便一提，去查Dexilant，2017年5月其學名藥dexlansoprazole也於2017年5月批准可上市了，這兩藥以後的廠商提供利益的關聯，想會有研究者繼續去探討，看這種改變會影響廠商的關聯否。是否會跟上面討論過的nilotinib一樣<sup>7</sup>，一旦專利權到期後，廠商就不再推銷專利權過期的藥，一般的廠商改推銷有專利權的新產品。

論文雖說他們的研究證實，廠商的利益跟醫師開處方有密切關聯，但還是沒討論或建議如何可以改進，只說應該開始想辦法減少這些不須要的花費(Given the economic burden of brand-name prescriptions and the widespread use of PPIs, initiatives should be implemented

to reduce unnecessary spending)。這樣的結論很有意義，其實就是說，就是沒因果關係，但還是須要有實際的辦法力求改進。不過這問題很困難有解決的辦法，還是沒提出或更可說提不出有意義的辦法。

### 廠商利益跟治療癌症、發炎型腸病藥處方的關聯

2019年5月Oncology期刊也有一文討論，廠商推銷術跟治療癌症的藥處方的研究<sup>10</sup>。作者們對4種癌症的口服治療藥探討，收集2013-15年接受生產這4種癌症的12種藥的醫師名單，然後找出2015年這些醫師們，開這些藥的處方的數據。這研究發現連續3年都接受藥廠提供利益每年超過\$100的醫師，所開的這些藥的處方，四種癌症中的三種的治療藥有明顯的增加，只有對前列腺癌症(prostate cancer)的兩藥沒有增加<sup>10</sup>。

2019年10月有兩篇在同一期的期刊發表的研究，引起不少人注意。第一篇討論發炎性腸病(inflammatory bowel disease)的生物制劑處方跟廠商提供利益的關聯<sup>11</sup>。這adalimumab及certolizumab的兩新藥，絕大部分由胃腸科醫師開處方。這論文報導新藥的昂貴及廠商給胃腸科醫師的利益會讓人嚇一跳。

2014-2016 三年，Medicare的Payment D付了\$621百萬多(6億2千1百萬多)美金的Adalimumab藥費，由3,737位胃腸科醫師開這處方。另外付約\$55.9百萬(5千5百90萬)美金的Certolizumab藥費，這由621位胃腸科醫師開處方。同樣期間，藥廠商共給了這些醫師們漸



近11百萬（一千一百萬）的利益。

作者們依照給醫師的利益及醫師開處方的藥價計算，廠商每提供\$1元美金利益給醫師，Medicare增付了\$3.14元的Adalimumab的藥費，\$4.72的Certolizumab的藥費。報告中還細分廠商給「教育費」、「餐費+旅費+住宿費」、「演講費+顧問費」，這三類廠商給的利益，不管是這那一類都會增加Medicare的給付這兩藥的費用。另位報告中還分別三年中拿少於或多於\$5,000廠商利益者，三年中開少於或超過100次處方者，這兩項指標沒有差別，都一樣接受廠商利益及開這兩藥的處方有密切關聯。

### 廠商利益跟治療痙攣藥及神經痛處方的關聯

同一期刊上論文之後，緊接著由另兩人寫，有關廠商提供利益跟治療痙攣藥及神經痛處方的關聯<sup>12</sup>，這探討也有驚人的發現。這Gabapentinoid的兩類藥之一的Gabapentin有原廠牌藥 Gralise及Horizant，分別由兩家藥廠上市。另一類2004年才上市的原廠牌藥Pregabalin，效果類似但目前仍未有學名藥出現。

作者一樣用上面討論的Medicare Part D及Open Payment Program的數據，把2014-2016年間，醫師開這些藥處方及廠商給付利益的數據找來分析。首先必須知道，Medicare付學名藥約\$20一個月，但是Medicare付給另三種原廠牌藥，平均約\$2500一年，就是約10倍以上的價格。作者們還說美國病人使用這類的藥，從2002年的1.2% 增加到2015年的3.9%，13年間使用的百分比增加最少225%之多，因為人

口增加，真正的藥處方量增加得更多。

作者們發現2014-16年間，製造廠商花費了\$11.5 百萬（一千一百五十萬）美金給51,005位醫師。接受廠商利益者比沒接收者，幾乎多出90%開最少10倍價格高的原廠牌藥，不開學名藥。更令人驚訝的是，接受廠商利益的痛專家多出176%地開原廠牌藥，接受利益的一般科醫師只70%增開原廠牌藥處方，看起來痛專家更喜歡開原廠牌藥。

從那論文列出的數據，痛專家拿的廠商利益比其他醫師們高得多。佔29.1%的痛專家得到利益款是57.3%，大致可說痛專家得到約兩倍於一般科醫師的利益，那麼可說跟廠商提供利益多少成正比。絕大多數（95.4%）接受餐費、禮物及教育物品，只有少數接受演講費、顧問費、旅費等其他費用。不管接受何種的利益，都增加開原廠牌藥處方。

### 更多評論

沒去找所有的研究報告，只要看上面的一些報導，就知道幾乎所有的研究都發現，廠商提供的利益，是會影響醫師的選擇那些廠商所推銷的產品。上述兩文之後，該期刊（JAMA Intern Med）的編輯緊接著就寫了評論<sup>13</sup>，他說雖然不能證實兩者有因果關係，他說這種關聯是不容懷疑（indisputable），廠商的提供利益的推銷，主要就是利用這種利益給付，而能大力宣傳，可能因此使醫師們相信廠商的原廠牌藥比學名藥好。

編輯的最後一句話很有意義：很多的研究證實廠商的提供利益及醫師開原廠牌藥處方，

這就引起很麻煩的問題，為了病人的福利，醫師是否該完全不接受這些利益(The many studies establishing the association between industry payment and physicians' prescribing of brand-name medicines raise troubling questions about whether it is in patients' interests for physicians to accept these payments at all)。

在Internal Medical News的網站上，也看到Alicia Gallegos 寫了一不短的上述兩文的摘要<sup>14</sup>。當然主要要強調廠商提供利益跟提高藥價的密切關聯，作者只寫論文的内容而沒評論，看來她寫這報導的目的，只是讓沒看醫學期刊者知道這種現象而已，想作者大概也不知有何好辦法可建議或評論，而沒多加討論。

### 參考文獻

1. 朱真一部落格中: <http://albertjenyihchu.blogspot.com/2017/09/blog-post.html>以及最近發表文章<http://albertjenyihchu.blogspot.com/2014/07/others.html> (2020.2.1)
2. 朱真一：藥廠商的推銷活動。台北市醫師公會會刊2020；64(1)：84-88。
3. 朱真一：藥廠商提供利益與開處方的關聯(1)：導言。台北市醫師公會會刊 2020；64(2)：82-6。
4. 朱真一：藥廠商提供利益與開處方的關聯(2)：餐費及其他利益的影響。台北市醫師公會會刊 2020；64(3)：86-90。
5. Wood SF, Podrasky J, McMonagle MA et al: Influence of Pharmaceutical Marketing on Medicare Prescriptions in the District of Columbia. PLoS One. 2017; 12(10): e0186060 (2020.2.1)
6. Perlis RH, Perlis CS: Physician Payments From Industry Are Associated With Greater Medicare Part D Prescribing Costs. PLoS One. 2016; 11(5): e0155474 (2020. 2.1)
7. Mitchell AP, Winn AN, Dusetzina SB : Pharmaceutical Industry Payments and Oncologists' Selection of Targeted Cancer Therapies in Medicare Beneficiaries. JAMA Intern Med 2018; 178(6): 854-6.
8. Bandari J, Ayyash OM, Turner RM et al: The Lack of a Relationship Between Physician Payments From Drug Manufacturers and Medicare Claims for Abiraterone and Enzalutamide. Cancer 2017; 123(22): 4356-62.
9. Morse E, Fujiwara RJT, Mehra S: Industry Payments to Physicians and Prescriptions of Brand-Name Proton-Pump Inhibitors. Otolaryngol Head Neck Surg 2019; 160(1), 70-6.
10. Mitchell AP, Winn AN, Lund JL et al: Evaluating the Strength of the Association Between Industry Payments and Prescribing Practices in Oncology. Oncologist 2019; 24(5): 632-9.
11. Khan R, Nugent CM, Scaffidi MA et al: Association of Biologic Prescribing for Inflammatory Bowel Disease With Industry Payments to Physicians. JAMA Intern Med

2019; 179(10): 1424-5.

12. Rhee TG, Ross JS: Association Between Industry Payments to Physicians and Gabapentinoid Prescribing. *JAMA Intern Med* 2019; 179(10): 1425-8.
13. Steinbrook R: Editor's Note Industry payment and prescribing. *JAMA Intern Med.* 2019; 179(10): 1428-9.
14. Gallegos A: Industry payments influence prescription choices. In *Internet of Internal Medical News* on July 9, 2019 : <https://www.mdedge.com/internalmedicine/article/204320/business-medicine/industry-payments-influence-prescription-choices> (2020.2.1) 🌐

