

编者按:在生物技术领域,无论是技术的创新开发阶段,还是技术的临床转化应用,都会产生分配公正问题。目前大多数研究集中就生物技术临床应用中的分配公正问题进行讨论,而鲜见就生物技术创新研发中的分配公正问题进行分析并提出解决方案的研究文献。致力于医学创新的社会与政治问题研究的澳大利亚莫纳什大学社会科学院教研员约翰·伽德纳(John Gardner)在《再生医学》杂志(*Regenerative Medicine*)2017 年第 12 卷第 7 期发表的文章“分配公正与再生医学”(Distributive Justice and Regenerative Medicine)从一个独特的视角来看待和解决再生医学创新开发阶段的分配公正问题,对我们很有启发意义。

分配公正和再生医学

张百敏^① 马永慧^① 译述

中图分类号:R-052 文献标识码:A 文章编号:1002-0772(2018)06-0091-04

DOI:10.12014/j.issn.1002-0772.2018.06a.23

1 再生医学、资源分配和公平

许多国家将再生医学(regenerative medicine, RM)作为战略重点,并因此推出了一系列促进该领域创新的举措。然而,有些举措涉及的资源分配可能会冲击公认的公平和公正的平等论(equalitarian)理念^[1],而后者是支撑现有医疗制度的基础。本文侧重讨论的一些倡议,反映了有关分配公正的一个效用论视角,而这个视角在很大程度上是未被认可的。就这些倡议对公正、公平的资源分配制度进行公开讨论,使 RM 能够在临床上负责任地发挥其潜力。

在 20 世纪 90 年代后期和 21 世纪的大部分时间里,有关 RM 的政策集中在如何合乎伦理地利用人类组织。然而在过去的 10 年里,重点有了显著的变化,即侧重于促进从实验室到病床的临床转化,加速创新,这成为很多国家决策者的首要考虑^[2]。在英国,包括上议院和下议院科学与技术委员会的报告以及政府支持的再生医学专家组的报告^[3-4],提出了一系列促进 RM 领域创新的倡议,例如,2012 年建立的英国细胞和基因治疗中心(Cell and Gene Therapy Catapult, CGTC),就是该领域的一个主要力量^[5]。然而,已经提出的协作创新倡议,可能与目前广被认可的欧洲医疗制度根基的平等论的公平和公正概念相冲突。这些倡议包括:创新加速机构的建立;有条件批准和风险分担计划;卫生技术评估(health technology assessment, HTA)中基于价值的定价方式;利用预留款项使创新疗法处于特权地位;建立专家治疗中心等^[6-7]。

公正原则是医学伦理学的一项基本原则,公正原则主要指资源分配的公正、公平可及,以及在医疗或研究

中受益和负担的公平。医疗服务成本的上升以及医疗卫生服务可及性方面的巨大不平等表明,公正越来越成为医学伦理考虑的重点之一。

2 RM 中具体的公正问题

许多新兴技术和手段都属于 RM 的范畴,不同国家对该术语的使用往往有所不同。RM 被加拿大、英国、日本以及包括纽约州、马萨诸塞州、加利福尼亚州等在内的美国各州政府列为战略重点。这些政府已经认定 RM 具有相当的临床和经济潜力,因此,已经着手于促进发展这一创造“健康和财富”的 RM 产业。为此动员了大量财政资源,加利福尼亚州从债券中募集了 30 亿美元资金用于其再生医学研究所(Californian Institute for Regenerative Medicine, CIRM)的发展。这些举措符合更广泛的研发政策重点,即促进将有前景的生命科学发展转化为临床有用的工具。Mitra 认为,这种关注正在为生物医学创新和医疗卫生服务的“生态系统”带来重大转变,并使生物医学资源的分配和治理方式发生重大转变^[8]。下面着重讨论 RM 新兴生态系统的五项倡议。

2.1 国家支持的创新加速机构:社会化风险与私人利润

在 RM 内促进创新的最重要倡议是建立创新加速机构(innovation-accelerator agencies)。在几个国家建立了类似于 CIRM 的机构:2011 年加拿大推出了再生医学商业化中心(Center for the Commercialization of Regenerative Medicine, CCRM);2012 年英国启动了 CGTC,政府投资额达 7 000 万英镑。这些中心的目的是促进建立创造健康和财富的具有全球竞争力的 RM 行业。例如,CGTC 将自己形容为“创新卓越的中心,其核心目的是在英国建立世界领先的细胞和基因治疗行业,作为全球产业的关键部分”^[9]。于是,这些机构就会去关注促进涉及商业化和创造市场的创新,并相应地进行结构设计。例如,CCRM 是一个公私合作机构,包括辉瑞、GE 医疗、

①厦门大学医学院生命伦理研究中心 福建厦门 361102

作者简介:张百敏(1993—),女,硕士研究生,研究方向:神经伦理学。

通讯作者:马永慧(1982—),女,博士,副教授,研究方向:生命伦理学。E-mail:yhma@xmu.edu.cn

Athersys 和其他各种规模的制药和生物技术公司。同样,CGTC 的顾问委员会包括葛兰素史克、GE 医疗和阿斯利康的代表,他们的董事会在生命科学产业拥有丰富的经验。CCRM 和 CGTC 还包含知识产权、商业建模、监管和报销制度以及制造和物流方面的专家,这些专家可以与学者、临床医生和公司合作,为市场开发产品^[5]。

通过这些机构,产业代表以及该领域的其他专家正在指导公共资金向 RM 产品和技术的商业化投资。为了吸引大型制药公司、风险投资公司和其他投资者的投资,正在设法使有前景的产品减少风险和财务损失。实际上,公共资源正在被用来生产私人资产和商品。也可预料这些产品中许多最终将为诸如英国国家医疗服务体系(National Health Service, NHS)的公共医疗系统认购,而其价格可能相当高,以便补偿细胞或基因疗法制造过程的高成本。那么,纳税人将部分支付开发治疗费用,他们将集体担负这些疗法的开发。

从平等论的角度来看,这种分配公共资金的安排似乎是不公正的。纳税人承担商业失败的经济风险,但不能直接从产品的商业成功中获得经济受益。直接的经济回报将在产业和投资者之间分享。因此,创新加速机构正在巩固一个潜在受益和机会分配不平等的体系。平等论者可能会指出,这种公共资金应更好地用于社会服务,从而为那些不应处于不利地位(患慢性病或残疾)的人提供正常份额的社会受益。

然而,我们所看到的是,对创新加速机构的辩护往往反映了对分配公正的一种未被认可的效用论观点。在英国,CGTC 的建立被认为是创造健康和财富的产业的最高效方式^[10]。换句话说,它被定位为使现有公共资金价值最大化的手段,同时也是使英国强大的生物医学科学基础最大化的途径。这个价值包括如提供新的治疗方法、增加高薪工作机会,以及国家财富和繁荣全面增长等这些受益。

2.2 有条件批准和风险分担:支付预测疗效

治理改革一直是 RM 领域内正在进行讨论的主题^[11-14]。评论者认为,现有的管理和 HTA 框架,是管理基于药物和设备的治疗方法,不适应 RM 的产品和技术,因此为临床引入新疗法设置了巨大障碍^[15]。具体来说,令人担忧的是,这些治理机制,包括先进疗法医用产品(advanced therapy medicinal product, ATMP)框架需要一个证据资料,这对于那些非常新颖的产品和技术的生产来说过于繁琐^[16]。因此,很多急需的投资被引到了别处。作为回应,已经建立了有条件/临时上市许可计划,风险分担偿还安排已经启动或正在考虑之中,如欧洲药品管理局的优先药物计划。前者如日本的条件性授权计划,允许 RM 产品在安全性展示之后以及当虽尚未显示但疗效可以预测时,在临床试验过程的早期临时投放市场。风险分担计划是一种提供治疗的费用分摊到两方或

更多方的安排。这意味着一方不必为有前景但不确定的治疗承担全部财务风险。

鉴于这些计划涉及不同群体之间的风险和潜在受益重组,因此分配公正在这里非常重要。目前有几个国家的卫生专员只为公司治疗临床上具有重大意义患者报销治疗费用。例如,在意大利,葛兰素史克公司只能报销使用基因治疗产品 Stremvelis 治愈腺苷脱氨酶严重联合免疫缺陷病患者(每位患者 66.5 万美元)的费用^[17]。在这样的计划中,经济拮据的医疗卫生系统可免遭额外的财务风险,但要求公司不夸大其产品的临床潜力。从平等论的角度来看,这种风险分担安排明显比其他提议的方案更为可取。另一种方案是患者自己支付治疗费用的一部分,特别是在使用有条件批准期间的疗法时。这种安排目前在日本也存在。2013 年的《再生医学促进法案》带来了包括暂时批准治疗性细胞产品在内的监管改革。因此,治疗可以在其功效证明之前提供给患者^[18]。根据目前的偿付安排,这些尚未被视为有效治疗的费用 70% 由国家医疗保险承保,30% 由患者承担,低收入公民因此无法接受高成本的治疗^[19]。经济障碍阻止低收入公民获得有潜在革命性的治疗,在平等论的进路内是不能得到辩护的。此外,该系统也被批评为“基本上……要求病人支付作为医学试验受试者的特权服务”^[20]。

其次,效用论逻辑似乎是这些倡议的基础。对于日本而言,《再生医学促进法》试图巩固山中伸弥的开创性工作,并将自己标榜为诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)技术的世界领先者。因此,细胞疗法的有条件批准被认为是通过吸引投资来促进该领域创新的一种便捷手段。正如建立创新加速机构所依据的效用论逻辑一样,“价值”本质上包含一种承诺(根据预测,新疗法有效,但这还只是研究人员和公司给患者的承诺,因为其疗效尚待证明),与临床和经济利益以及国家威望都有关系。

2.3 HTA 中基于价值的定价

对英国支持新兴 RM 行业的能力的几份报告已明确指出,英国为健康和医疗提供国家级建议的国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)对资源分配基于生命质量年的方法是一项挑战。许多 RM 将针对未满足临床需要且对国家社会经济疾病负担很重的疾病——不仅仅针对患病个体,还针对职业、家庭乃至更广泛的社会。然而,一些治疗也会有高昂的前期费用。有人认为,基于 QALY 的方法将无法充分解释疾病的负担,并会产生不公平,也不利于这些高成本治疗。人们认为,基于价值的定价(value-based pricing, VBP)方法是更合适的选择。QALY 方法的应用过于狭窄。例如,它不能包括干预对照者、其他社会服务和就业参与的影响。基于 QALY 的方法是将效用论进路用于分配公正的有缺陷

的方法。在一个阶段,NICE有望正式采用VBP方法,但经过一番辩论之后,它同时保留了基于QALY的方法。

实际上,反对VBP的一些论证揭示,目前的HTA方法也受到平等论思想的支持:有人认为,VBP的问题在于它会对某些群体造成不公平的不利干预,如老年人的潜在社会效用(参与就业、依靠照顾者等)很可能被认为比其他人的要少^[21]。虽然这样的系统可以得到纯粹效用论观点的辩护,但从平等论的角度来看这种制度是不公正的,因为这些群体将因其不利特征而不应该地被剥夺了这种社会受益。目前看来,英国的HTA显示,一些医疗系统充斥着效用论论证,使得人们认为有必要重申平等论思想。

2.4 利用预留款项使创新疗法处于特权地位

对现有的HTA制度的担忧也促使人们为个别“创新”治疗建立了特定的报销基金资助。这是由于传统的HTA成本—效果分析(cost-effective analyses,CEA)中看重证据,因此高度创新的疗法不公平地处于不利地位。专家的“创新”计划需要的证据要求不高,而且他们提供资金用于已约定好的治疗,以期这些治疗在适当的时候会产生额外的证据。RM可利用这类倡议得到发展,例如,TiGenix试图为他们的ChondroCelect产品(一种含有软骨细胞的供移植用的悬液)而利用这类倡议,并取得了不同程度的成功:ChondroCelect已被纳入荷兰的创新药物计划。在德国和英国都有类似的计划。

因此,这些方案为特别具有创新性的疗法进入临床创造了另一种可选择的、不那么麻烦的通路,称之为“加速可及通路”(accelerated access pathway)。我们再一次看到,这种承诺性的期望(未来临床和经济回报的前景)正在塑造这种资源分配方式。例如,ATMP特别工作组强调了专家的细胞和基因治疗偿还基金的重要性,专门用于鼓励在该领域的进一步投资和创新^[22]。不过,倡导者们也用平等论论证来为这些专家基金作辩护^[21-22]。这些论证是:与那些有治疗选择的人相比,未满足临床需要的个人处于不公平的不利地位,而专门报销资金和加速可及通路将使这些患者能够更快地获得有前途的新疗法。因此,这意味着将资源重新分配以帮助未满足临床需要的患者(而不是效用的最大化)在伦理上是可以得到辩护的。

纳菲尔德生命伦理学理事会(Nuffield Council on Bioethics)就其他医学技术(如深部脑刺激)提出了这种论证^[23],事实上,同样的论证也可以用来为任何可能治疗尚未被满足的临床需要的有前景技术作辩护。从这种平等论的角度来看,一种疗法是否是一种“RM”(或“细胞和基因疗法”)是不相干的,也不应该为了加速可及而成为分配专门资金的标准。因此,不区分治疗类型的方案比专门用于细胞和基因治疗的方案更能得到辩护。

2.5 细胞和基因治疗的专家中心

在英国,RM专家组报告和ATMP特别工作组报告都建议设立专家临床中心来提供细胞和基因治疗^[3]。这有利于集中资源于已经在开发和试用RM的特定临床单位。ATMP特别工作组建议政府投入3000万英镑建立协调一致的“细胞和基因治疗中心”国家网络,该基金由英国政府加速创新促进经济增长的资助机构“创新英国”(Innovate UK)负责管理。这些中心将代表NHS和产业之间的合作伙伴关系,在其中NHS提供临床专业知识和患者,而产业提供进一步的投资和制造的专业知识。

这项建议立足于一个强有力的效用论论证。例如,工作组认为建立这样的中心将提供一定程度的稳定性,使公司和其他利益相关者能够为供应链、数据收集和产品设计发展基础设施,并研发和测试新的商业模式。换句话说,前期投资可有效促进组建创造健康的产业。

在英国和其他地方,将资源集中给一些特定临床中心开展高成本、高度专科化的治疗,特别是针对罕见疾病的治疗,这是司空见惯的。然而,不可避免的是,在效用论推动以成本—效果比较好的方式支持一些专家中心与以平等论思想避免加剧地区间的不平等之间存在着紧张关系。这些不平等可能与病人的便捷可及和社区的经济社会受益有关,这些社区为中心提供支撑服务。即将出现的许多RM疗法将针对罕见病,确定一个或两个专家中心在更广的地域提供这些RM疗法。然而,从长远来看,当新的治疗方法有望批准用于广泛的慢性病而只有这几个专家中心时,平等论考虑将会变得更加迫切。在英国,有关便捷可及的区域不平等已经被确定为一个主要问题,新兴的RM行业很可能会加剧这一问题。

3 未来视角:效用论与平等论之间的平衡

在对RM的政治经济学探索中,Salter和他的同事们认为,我们所看到的是一个特殊的治理方式^[24]。在这种治理方式中,突出了探讨与分配公正有关的问题的必要性:大量资源正在从一些人直接受益的项目,转向投入到多半仍然是承诺性质的项目上,亦即其疗效尚待证明。在英国,这种新的资源分配伴随着减少当下能够帮助人们的社会服务。为RM领域的许多创新促进举措辩护的理由与效用论的分配公正进路可以是一致的。然而,其中的“价值”和“效用”在很大程度上是承诺性质的,既是未来的健康受益(特别是治愈和治疗未满足的临床需要),也是未来的经济受益(产生高财富的产业和伴随就业)。新兴的RM领域可以被看作是进一步支持了分配公正的效用论进路。

然而,新兴领域的特点是有着各种利益相关者,他们的目标和计划各不相同,他们之间的紧张关系是不可避免的。引用平等论思想的论证也在鼓舞着新兴的RM领域。在某些情况下,例如,为创新疗法建立专款来解决未被满足的临床需要,这些分配公正的进路似乎

与效用论论证相一致。在其他情况下,如在基于价值的定价的辩论中,平等论思想似乎与效用论论证相冲突。RM领域可能代表了一种根深蒂固的特定的效用论,但也为表达其他的情感和其他价值提供了空间。

随着RM的不断发展,有必要小心揭示似乎正在形成创新促进型基础设施发展的理念和价值观。效用论论证明显的主导地位引发了一些特殊的问题,这需要解决以确保这个领域确实符合更广泛的社会价值观。首先,涉及以希望为基础投入资源的机会成本:RM的预测受益是完全不能得到保证的,也许资源投向改善现在病人的生活质量可能会更好。其次,有必要不断评估各利益相关群体之间对效用论论证的适用性,并确定建立平等论安排的方式。关于VBP的争论和暂时保留基于QALY的方法的决定就是一个例子。也许,更为合适的是,要将公正的平等论与促进产生健康和创造财富的RM产业的驱动加以平衡。

参考文献

[1] 翟晓梅,邱仁宗. 公共卫生伦理学[M]. 北京:中国社会科学出版社, 2016:128-138.

[2] WAINWRIGHT S, WILLIAMS C, MICHAEL M, et al. From bench to bedside: Biomedical scientists' expectations of stem cell science as a future therapy for diabetes[J]. Soc Sci Med, 2006, 63(8): 2052-2064.

[3] Regenerative Medicine Expert Group. Building on our own potential: A UK pathway for regenerative medicine[R/OL]. (2014-12) [2018-03-27]. http://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/415919/build-on-potential.pdf.

[4] House of Lords. Science and Technology Committee. Regenerative Medicine Report [R/OL]. (2013-07-01) [2018-03-27]. <http://www.publications.parliament.uk/pa/ld201314/ldselect/ldsetech/23/23.pdf>.

[5] GARDNER J, WEBSTER A. Accelerating innovation in the creation of biovalue: The cell and gene therapy catapult[J]. Sci Technol Human Values, 2017, 42(5): 925-946.

[6] GARDNER J, WEBSTER A. The social management of biomedical novelty: Facilitating translation in regenerative medicine[J]. Soc Sci Med, 2016, 156: 90-97.

[7] MITTRA J, MILNE C P. Translational medicine: The future of therapy [M]. Singapore: Pan Stanford, 2013: 1-18.

[8] GARDNER J, WEBSTER A, MITTRA J. The entrepreneurial state and the leveraging of life in the field of regenerative medicine [M]// PAVONE V, GOVEN J. Bioeconomies: Life, technology and capital in the 21st Century. Basingstoke, UK: Palgrave Macmillan, 2017: 25-47.

[9] The Cell and Gene Therapy Catapult. About Us[EB/OL]. [2018-

03-27]. <https://ct.catapult.org.uk/about-us>.

[10] THOMPSON K, FOSTER E. The cell therapy catapult: Growing a UK cell therapy industry generating health and wealth[J]. Stem Cells Dev, 2013, 22(S1): 35-39.

[11] FAULKNER A. Law's performativities: Shaping the emergence of regenerative medicine through European Union legislation[J]. Soc Stud Sci, 2012, 42(5): 753-774.

[12] MAHALATCHIMY A. Reimbursement of cell-based regenerative therapy in the UK and France[J]. Med Law Rev, 2016, 24(2): 234-258.

[13] CHABANNON C, CAUNDAY-RIGOT O, FAUCHER C, et al. Accreditation and regulations in cell therapy[J]. ISBT Sci Ser, 2016, 11(S1): 271-276.

[14] ALI R, HOLLANDER A, KEMP P, et al. Regulating cell-based regenerative medicine: The challenge ahead[J]. Regen Med, 2014, 9(1): 77-83.

[15] OMIDVAR O, DE GRIJS M, CASTLE D, et al. Regenerative medicine: Business models, venture capital and the funding gap: Innogen report[R/OL]. (2014-10-30) [2018-03-27]. <http://www.innogen.ac.uk/downloads/RegenerativeMedicine-BusinessModels-VentureCapital-and-theFundingGap-Oct14.pdf>.

[16] CORBETT M, WEBSTER A, HAWKINS R, et al. Innovative regenerative medicines in the EU: A better future in evidence[J]. BMC Med, 2017, 15(1): 49-57.

[17] REGALADO A. Gene therapy cure has money-back guarantee[EB/OL]. (2016-08-09) [2018-03-27]. <http://www.technologyreview.com/s/602113/gene-therapy-cure-has-money-back-guarantee/>.

[18] SIPP D. Conditional approval: Japan lowers the bar for regenerative medicine products[J]. Cell Stem Cell, 2015, 16(4): 353-356.

[19] TOBITA M, KONOMI K, TOTASHIMA Y, et al. Japan's challenges of translational regenerative medicine: Act on the safety of regenerative medicine[J]. Regenerative Therapy, 2016, 4: 78-81.

[20] CRYANOSKI D. Japan to offer fast-track approval path for stem cell therapies[J]. Nat Med, 2013, 19(5): 510.

[21] RAFTERY J. Value-based pricing: Can it work? [J]. BMJ, 2013, 347: f5941.

[22] House of Commons Science and Technology Committee. Regenerative medicine: Fifteenth report of the session: 2016-2017[R/OL]. [2018-03-27]. www.publications.parliament.uk/pa/cm201617/cmselect/cmsctech/275/275.pdf.

[23] Nuffield Council on Bioethics. Novel Neurotechnologies: Intervening in the brain[R/OL]. (2013-06) [2018-03-27]. http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/2013/06/Novel_neurotechnologies_report_PDF_web_0.pdf.

[24] BAILONI M. Regional inequalities and political challenges for healthcare in the United Kingdom[J]. Hérodote, 2011(143): 162-183.

收稿日期: 2018-03-28

修回日期: 2018-04-20

(责任编辑: 杨 阳)