抗菌药的社会价值评价框架与医保报销模式现状

甄雪梅[1]，杨文千子[2]，孙雪姗[3]，董恒进[2*]
（1. 山东大学齐鲁医学院公共卫生学院卫生管理与政策研究中心（国家卫生健康委员会卫生经济与政策研究重点实验室），山东济南 250012；2. 浙江大学医学院公共卫生学院卫生政策学研究中心和浙江大学医学院附属第四医院科教科，浙江杭州 310058；3. 西安交通大学公共政策与管理学院，陕西西安 710049）

An overview of the societal value and current reimbursement model of new antibiotics

ZHEN Xuemei[1], YANG Wenqianzi[2], SUN Xueshan[3], DONG Hengjin[2*]
（*1. Centre for Health Management and Policy Research, School of Public Health, Cheeloo College of Medicine (NHC Key Laboratory of Health Economics and Policy Research), Shandong University, Jinan 250012, Shandong Province, China; 2. Center for Health Policy Studies, School of Public Health, and Department of Science and Education of the Fourth Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, Zhejiang Province, China; 3. School of Public Policy and Administration, Xian Jiaotong University, Xi'an 710049, Shaanxi Province, China*）

摘要：抗菌药耐药是一个日益严重的全球性公共卫生问题，若不采取紧急行动，则会进入“后抗菌药时代”。但由于抗菌药领域相对较低的投资回报率，新型抗菌药的研发面临着技术、监管、临床及资金等重大挑战。传统的价值评估框架没有考虑抗菌药的特殊性，存在被低估的风险，有必要开展医保报销模式改革。文章梳理了抗菌药的传播价值、多样性价值、安心价值、赋能价值、抗菌谱价值及新颖机制价值的内涵及英国、美国、德国、法国、瑞典在抗菌药创新支付中的先进经验，期望为开发出基于我国国情的抗菌药社会价值评估维度和医保决策中的抗菌药创新支付方案提供政策参考，进而促进抗菌药的合理使用，推动新型抗菌药的研发。

关键词：抗菌药；社会价值；医保报销模式改革
中图分类号：R95 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）08-0876-06
DOI：10.13683/j.wph.2023.08.018

抗菌药耐药已是日益严重的全球性公共卫生问题，严重威胁人类健康和经济发展[1]。据统计，2019年抗菌药耐药在全球直接导致127万人死亡，间接导致495万人死亡[2]；若该问题得不到有效控制，到2050年全球每年因耐药感染的死亡人数可达1 000万，造成的经济损失将达100万亿美元[3]。我国每年因抗菌药耐药的住院患者为1 210万例，因耐药增加的社会经济负担为770亿美元，占2017年国内GDP的0.37%[4]，亟需研发更有效的抗菌药。

为支持新型抗菌药的研发，WHO制定抗菌药耐药菌的优先级清单[5]，但目前处于临床研究阶段的50种抗菌药中，只有12种针对革兰阴性菌，其中仅有2种能对抗多重耐药性革兰阴性菌。而抗菌药领域的投资回报率相对较低，受到技术壁垒、监管政策及资金投入等影响，在过去30年，全球18家最大的制药公司中有15家退出抗菌药研发领域[6]。

为促进抗菌药的研发，价值证据是重要的推动因素之一。传统的价值评估框架优先使用成本-效果分析法，将患者的质量调整生命年（quality-adjusted life years，QALYs）视为“金标准”。但抗菌药相对特殊，不仅要评估其对患者本身的价值，还须考虑为患者以外的其他人所带来的价值，即抗菌药的社会价值[7]。1例耐药菌感染患者的有效控制，意味着避免因传染所导致的更多感染，有利于社会公共卫生，也减少社会医疗资源的消耗，而这些潜在价值在目前的药物研发价值评估体系中都未能很好体

收稿日期：2022-12-20
作者简介：甄雪梅，副研究员，硕士生导师，研究方向：卫生技术评估、抗菌药合理使用。
通信作者：董恒进，教授，博士生导师，研究方向：卫生技术评估、卫生经济、卫生政策。

现，导致抗菌药研发在政策引导、企业战略及资金投入方面都面临困境。

目前抗菌药的社会价值日益受到广泛关注，其对医保决策及相关政策等影响也引发诸多讨论，一些发达国家正在或计划在抗菌药领域开展医保报销模式改革[8]，国际制药工业协会联合会（International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations，IFPMA）也提出促进抗菌药研发及改革医保报销方式等系列措施，旨在实现抗菌药合理用药的可及性，并体现其社会价值。但迄今我国学者较少关注抗菌药社会价值的识别与衡量，医保部门也无关于抗菌药经济学评估的方法指南。本文旨在梳理国际上关于抗菌药的社会价值内涵和在抗菌药领域开展的医保报销模式改革实践，以期为明确抗菌药的社会价值要素、推动我国抗菌药支付方案改革及确保抗菌药可持续发展提供政策支持。

1 抗菌药的社会价值内涵

国际上将抗菌药的社会价值主要分为 6 个方面：传播价值、多样性价值、安心价值、赋能价值、抗菌谱价值和新颖机制价值[9—10]。

1.1 传播价值

传播价值指抗菌药成功治愈细菌感染患者后，减少或防止细菌传播给社会中其他易感个体的价值，即对个体患者的成功治疗可降低细菌感染的总体发生率。细菌感染的患者会对易感人群造成影响，而降低某种非传染性疾病的患病率并不会对其他人产生任何影响。正确、有效地使用抗菌药治疗细菌感染性疾病会带来正外部性和负外部性效益，其中正外部性效益可理解为传播价值。传播价值可量化，Morton 等[11]以抗菌药治疗鲍曼不动杆菌为例，估算出因避免感染可获得 33 178 个 QALYs，远远超过直接健康收益（12 442 个 QALYs）。传播价值还可通过流行病学模型模拟一定时期使用抗菌药治疗后细菌在人群中传播的动态过程，定量计算发生的成本和健康效益。

1.2 多样性价值

多样性价值指更多种类的抗菌药可使临床治疗策略更加丰富，降低抗菌药的选择性压力；延缓现有抗菌药耐药的发展速度，保护其治疗价值。多样性价值体现在不同的用药组合上，可通过探索新型抗菌药与现有抗菌药的不同组合对抗菌药耐药率的影响，并计算不同模式下的成本和健康效益获得。Morton 等[11]以抗菌药治疗鲍曼不动杆菌为例，估算出抗菌药的多样性价值可以带来 2 752 个 QALYs 的收益；董恒进等[12]估算出多样性选择可避免 39 047 个 QALYs 的损失，净货币收益约为 40 亿元人民币。多样性价值与抗菌药科学化管理（antimicrobial stewardship，AMS）的具体干预措施有相似之处：在 AMS 中，可通过停用特定抗菌药或同一类别抗菌药使敏感性恢复，从而增加用药选择的多样性。

1.3 安心价值

安心价值指由于“抗菌武器库”中存在对耐药感染有效的抗菌药，从而对未来可能出现的公共卫生危机感到安心，可通过避免未来公共卫生危机发生的支付意愿或探索各种抗菌药使用策略对该危机的风险和健康损失的影响获得。Megiddo 等[13]发现当 20% 和 50% 的患者在流感大流行期间接受治疗时，新型抗菌药的安心价值将分别达到 22 亿美元和 5.78 亿美元。当考虑因死亡导致的生产力损失时，安心价值增加；而当流感较轻微且耐药性金黄色葡萄球菌感染很少时，安心价值为负值[13]。用于治疗新型冠状病毒肺炎（corona virus disease 2019）患者继发性细菌感染的抗菌药有效性很好地阐释了其安心价值。

1.4 赋能价值

赋能价值指抗菌药使侵入性外科手术或免疫功能低下患者的治疗成为可能的价值。可通过探索疗效降低或抗菌药耐药性增加对与医疗或外科手术相关的感染人数和感染死亡人数的影响来量化。Smith 等[14]指出，如果没有抗菌药用于预防和治疗髋关节置换术患者的手术部位感染，术后感染率将达到 40% ～ 50%，其中 30% 患者会死亡，而使用抗菌药后感染率仅为 0.5% ～ 2%。1 项在美国开展的研究

显示，抗菌药疗效降低 30% 意味着每年增加 120 000 个手术部位、化疗相关感染以及 6 300 人死亡[15]。由此可见，抗菌药的赋能价值较高。

1.5 抗菌谱价值

抗菌谱价值指使用针对特定病原体的窄谱抗菌药有助于遏制耐药性，可通过防止对微生物组的“附带损害”来减少抗菌药耐药性的传播。例如，仅覆盖假单胞菌（特定病原体）的抗菌药的价值应按比例高于覆盖多种病原体的抗菌药。目前尚不清楚抗菌谱价值是否可以量化及如何量化[9]。此外考虑到多样性价值、安心价值及抗菌谱价值均与抗菌药使用策略相关，当上述价值都纳入经济学评价时，存在重复计算的风险。

1.6 新颖机制价值

新颖机制价值指新型抗菌药可防止现有抗菌药的交叉耐药性，促进后续研发出作用机制独特或新型化学结构的抗菌药，即具有新作用机制的抗菌药或较现有疗效类似的抗菌药有更高的价值，且随新的作用机制的发现，将使后续抗菌药更容易以相同作用方式上市，但耐药性更少或不同。创新性是医保部门纳入药品的重要衡量标准，但往往不会单独评估，如何识别和量化抗菌药新颖机制价值是难点问题[9]。

2 抗菌药医保报销模式的探索

为解决新型抗菌药研发过程中的市场调控失灵问题，考虑到抗菌药的社会价值，英国、美国、德国、法国瑞典推出及抗菌药医保报销模式创新改革。

2.1 英国

英国采用订阅式支付模式来激励药企研发新型抗菌药。该模式将选出 2 种抗菌药，即过去 1.5 ～ 3 年内批准和即将批准的抗菌药。根据英国国家卫生与临床优化研究所的评估，英国国家医疗服务局将与这 2 种抗菌药的生产企业进行商业谈判，以每种抗菌药每年低于 1 000 万英镑的固定金额签订订购合同，合同有效期为 3 年，可续约至 10 年[16]。该模式将支付给药企的费用与销售量完全“脱钩”，消除大剂量使用抗菌药的不正当激励措施，可以仅以临床需求为指导，是英国从批量采购抗菌药转变为订购采购抗菌药的有益尝试。但该模式的实施也面临如何只采购具有临床附加价值的新型抗菌药和如何量化采购总成本等挑战[8]。

2.2 美国

美国 FDA 授予具有合格感染疾病产品（qualified infectious disease product，QIDP），是指用于治疗严重或威胁生命的感染性疾病的人用抗菌药和抗真菌药快速审批和额外 5 年市场独占期的权利[17]。该举措可以使药企在 20 年专利期限届满后获取更长时间的收益，但无法确保筛选出的抗菌药一定具有经济性、有效性和可及性。事实上，自 2012 年以来，许多无新作用机制的抗菌药也被授予 QIDP 资格[18]。

其次，FDA 通过在疾病诊断相关分组（Diagnosis Related Group，DRG）代码中添加“Z”代码（耐药病例）和将 QIDP 抗菌药纳入附加支付目录中，以获得额外的 65% ～ 75% 报销金额[19]。该举措可为使用新型抗菌药的医院提供额外的报销途径，并减轻固定费率对 DRG 系统的不良影响，同时也鼓励在临床实践中尽早采用新型抗菌药，但尚无正式机制确保采购新型抗菌药的成本效益。

2021 年美国国会通过“启动抗生素订购以终止耐药性激增（PASTEUR）法案”，将建立抗菌药委员会向已开发出新型抗菌药并满足解决重点研发差距和增加重要临床价值等条件的药企签订“订购合同”。根据抗菌药的特性，支付 7.5 亿～ 30 亿美元不等，支付期限至少为 5 年、最长至 10 年或直至专利期结束，预计在 10 年内为该模式提供 110 亿美元的预算[20]。该举措通过保证最低销售收入来激励研发抗菌药的药企，但该模式很多关键要素的细节还有待抗菌药委员会确定。

2.3 德国

德国在 2017 年通过的一项立法中要求报销机构在判断新型抗菌药是否具有临床附加价值时需考虑耐药模式，并允许对只有非劣效性临床数据的新

型抗菌药进行定价谈判。2020 年通过立法免除备用类抗菌药正常的卫生技术评估（health technology assessment，HTA）流程，授予类似于罕用药的流程：自动免除某些价格控制并缩短上市时间[21]。该模式将抗菌药从内部参考定价和 HTA 流程中豁免，或能会提高药企对抗菌药研发的积极性。此外，在德国 DRG 支付系统中存在“DRG 例外”药物清单（包含抗菌药），可额外获得报销费用，但目前尚未有“DRG 例外”的抗菌药被纳入[22]。

2.4 法国

法国 DRG 支付系统中亦存在“DRG 例外”药物清单，包含一些最新获批的抗菌药。该举措为只有非劣效性临床数据的抗菌药提供保障，但“DRG 例外”清单的筛选需要格外谨慎，仅限于提供显著附加临床价值并治疗耐药性感染的药品。另外，根据法国社会保障立法要求，如果药企的营业额超过一定水平，则需向社会保障预算“缴款”，而抗菌药不包含在内。该举措消除药企销售抗菌药的潜在抑制因素，但只有当接近“缴款”的百分比阈值时，才可能有意义[23]。

2.5 瑞典

瑞典公共卫生署 2018 至 2022 年期间在抗菌药领域开展一项新的报销模式试点工作。该模式计划通过电话会议邀请药企自愿提供候选药物，并根据 WHO 优先级清单中的“优先级 1”来选择对病原体有效的抗菌药。对每种筛选出的抗菌药按照高于 50%“安全库存”的欧洲标价成本设定最低“固定年收入”；如果销售量未超过“固定年收入”，相关药企可获得相当于 10%“安全库存”的金额[8]。此外，对已超过专利保护期的药品，如有因收入低而供应短缺并可能退出瑞典市场的情况，制造商可向报销机构申请提高价格[24]。该模式将确保原研抗菌药的可用性，但如果所有抗菌药都在瑞典上市，费用负担较高。

2.6 小结

抗菌药的价值，如同老年病和罕见病一样，经济学评价很难考虑公平性和对劳动生产力的影响，所以在抗菌药价值评价中加入社会价值是非常有必要的。除上述价值外，抗菌药与其他药物一样也存在对患者的价值，即抗菌药通过发挥疗效缩短患者治疗时间、减少治疗费用及提高生活质量的价值；对医疗机构的价值，即通过抗菌药的有效治疗，尿路感染、腹腔感染等常见的耐药菌感染性疾病得到治愈，降低患者病死率，推动医疗机构高质量发展。

英国、美国、德国、法国及瑞典率先在抗菌药领域开展的创新支付方案实践，为抗菌药制定区别于其他药物的政策，将抗菌药的外部性效益和特殊的社会价值纳入考量。美国、德国及法国实施干预措施的重点是将抗菌药排除在 DRG 系统之外，并给予更高的支付标准。在美国，某些抗菌药可获得快速审批和额外市场独占期的权利，并且正在考虑保证药企最低销售收入的举措；英国采用订购式支付模式，支付给药企固定年费用，并与销售量完全“脱钩”；瑞典正在试行的模式是为筛选出的抗菌药设定最低“固定年收入”。

3 对我国的政策启示

医保报销制度方面，目前我国实行的是 DRG。对于某些疾病，DRG 的确能够控制医保报销费用，但对于耐药菌感染的特殊性，鉴于 DRG 费用的限制，医生可能无法选择费用较高的新型抗菌药，这就可能引发一连串的问题：其一，对于患者本身，由于药效有限，可能造成反复就医，住院次数增加，反而增加医疗费用；其二，耐药菌感染患者未能及时、有效、彻底控制病情，可能传播给其他易感人群，间接造成社会卫生经济损失；其三，新型抗菌药销售受限，药企投资回报率降低，打击研发新型抗菌药的积极性。因此，对于新型、高价值的抗菌药不应纳入我国 DRG 范围内，而是应有单独的报销政策。

而在医保准入谈判中，运用 HTA 对一般药物进行评价时所考虑的 1.5 倍人均 GDP 阈值，在考虑新型抗菌药时也可以适当放宽。比如增量成本 - 效果比低于 3 倍人均 GDP 在经济性方面就可认为无差异而

归为一个梯度，再去考虑其所带来的社会价值。这也是鼓励新药研发的政策体现。

此外，建议延长新型抗菌药的专利期，甚至可考虑取消抗菌药专利期，即原研药开发上市后其他药企不得仿制。我国目前新型抗菌药研发不足，缺乏有效对抗耐药菌的新药，原因之一正是抗菌药专利期太短导致庞大的研发投入无法收回，药企研发新型抗菌药的积极性下降。

最后，通过政策间接保证新型抗菌药研发企业的销售收入。我国目前的带量采购政策一定程度上促使抗菌药低级别广泛使用，加剧抗菌药耐药，压缩药企利润，甚至无法弥补抗菌药的研发费用。若抗菌药的带量采购价格也像某些药品一样一次性降低 90%，会造成极大影响，因此可考虑豁免抗菌药带量采购，或借鉴英国与瑞典的模式，与销售量“脱钩”或设定企业的“固定年收入”。

4 结论与建议

抗菌药耐药已严重威胁全球卫生安全和社会经济发展，亟需采取多部门联合行动。抗菌药的特殊性意味着其价值不能仅用传统的 HTA 方法来解释。HTA 机构和医保部门需要充分考虑新型抗菌药的价值要素，通过定量方法进行量化或定性方法进行评估，从而开展医保报销模式改革。笔者建议借鉴国外关于抗菌药社会价值要素的阐释，开发基于我国国情的抗菌药社会价值评估维度，并量化或定性评估抗菌药的不同社会价值内涵。医保部门可借鉴抗菌药创新支付的国际经验，从提高支付标准、放宽医保准入、保证药企利润及与销售量“脱钩”等角度在我国开展抗菌药创新支付模式改革。

参考文献：

[1] World Health Organization. Antibiotic resistance[EB/OL]. (2020-07-31)[2022-09-17]. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance.

[2] Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis[J]. Lancet, 2022, 399(10325): 629-655.

[3] World Bank. Drug resistant infections: a threat to our economic future[EB/OL]. (2017-03)[2022-09-17]. https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/26707?show=full.

[4] Zhen X, Stalsby LC, Sun X, *et al*. Economic burden of antibiotic resistance in China: a national level estimate for inpatients[J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2021, 10(1): 5.

[5] Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, *et al*. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(3): 318-327.

[6] Dutescu IA, Hillier SA. Encouraging the development of new antibiotics: are financial incentives the right way forward? A systematic review and case study[J]. Infect Drug Resist, 2021, 14: 415-434.

[7] IFPMA. Reimbursement and health technology assessment reform[EB/OL]. [2023-08-08]. https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2023/01/i2023_IFPMA_AMR_Position_Incentives_HTA_Reimbursement_2018.pdf.

[8] Gotham D, Moja L, van der Heijden M, *et al*. Reimbursement models to tackle market failures for antimicrobials: approaches taken in France, Germany, Sweden, the United Kingdom, and the United States[J]. Health Policy, 2021, 125(3): 296-306.

[9] Office of Health Economics. Assessing the value of new antibiotics: additional elements of value for health technology assessment decisions[EB/OL]. [2022-09-17]. https://www.ohe.org/news/assessing-value-new-antibiotics-additional-elements-value-health-technology-assessment.

[10] Simoens S, Spriet I. Guidance for demonstrating the societal value of new antibiotics[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 618238.

[11] Morton A, Colson A, Leporowski A, *et al*. How should the value attributes of novel antibiotics be considered in reimbursement decision making? [J]. MDM Policy Pract, 2019, 4(2): 851426547.

[12] 杨文千子, 甄雪梅, 杨丹红, 等. 浙江省抗生素耐药背景下新型抗生素的健康与经济价值评估——以头孢他啶阿维巴坦为例[EB/OL]. [2022-09-17]. https://file-bj.mscps.com/ueditor/20432/file/47rcsV557_细菌会论文集.pdf.

[13] Megiddo I, Drabik D, Bedford T, *et al*. Investing in antibiotics to alleviate future catastrophic outcomes: what is the value of having an effective antibiotic to mitigate pandemic influenza?[J]. Health Econ, 2019, 28(4): 556-571.

[14] Smith R, Coast J. The true cost of antimicrobial resistance[J]. Br Med J, 2013, 346: f1493.

[15] Ardal C, Findlay D, Savic M, *et al*. Revitalizing the antibiotic pipeline: stimulating innovation while driving sustainable use and global access[EB/OL]. (2018-01)[2022-09-17]. http://drive-ab.eu/wp-content/uploads/2018/01/DRIVE-AB-Final-Report-Jan2018.pdf.

[16] Department of Health and Social Care. Development of new antibiotics encouraged with new pharmaceutical payment system[EB/OL]. (2019-07-19)[2022-09-17]. https://www.gov.uk/government/news/development-of-new-antibiotics-encouraged-with-new-pharmaceutical-payment-system.

[17] Slater J. QIDP: what have we GAINed[EB/OL]. (2019-07)[2022-09-17]. https://pharmaintelligence.informa.com/~/media/informa-shop-window/pharma/2019/files/article-packs/qidp---what-have-we-gained-whitepaper.pdf.

[18] Darrow JJ, Kesselheim AS. Incentivizing antibiotic development: why isn't the Generating Antibiotic Incentives Now(GAIN) act working?[J]. Open Forum Infect Dis, 2020, 7(1): a1.

[19] Outterson K. A shot in the arm for new antibiotics[J]. Nat Biotechnol, 2019, 37(10): 1110-1112.

[20] Bennet M. The pionneering antimicrobial subcriptions to end upsurging resistance act of 2020[EB/OL]. [2022-09-17]. https://cobioscience.com/wp-content/uploads/2020/05/PASTEUR-Act-Text-05042020.pdf.

[21] Federal Ministry of Justice and Consumer Protection. Ordinance on the Benefit Assessment of Medicinal Products according to Section 35a paragraph 1 SGB V for reimbursement agreements according to Section 130b SGB V[EB/OL]. [2022-09-17]. https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/.

[22] Bundesanzeiger. Law for fair insurance competition in statutory health insurance[EB/OL]. [2022-09-17]. https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&start=%2F%2F%2A[%40attr_id=%27bgbl120s0604.pdf%27]#__bgbl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl120s0604.pdf%27%5D__1662012323270.

[23] Hospitalization Information Technology Institutions. Additional supported universal allocation units[EB/OL]. [2022-09-17]. https://www.atih.sante.fr/unites-communes-de-dispensation-prises-en-charge-en-sus.

[24] Public Health Agency of Sweden. Availability of antibiotics: reporting of government commission[EB/OL]. [2022-09-17]. https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/ab79066a80c7477ca5611ccfb211828e/availability-antibiotics-01229-2017-1.pdf.

(编辑：刘玲玲)