·综 述·

嵌合抗原受体 T 细胞疗法风险分担协议的国际经验借鉴

田 洁[1]，李幸蓉[2]，刘 君[2]，吴 晶[1]*
（1. 天津大学药物科学与技术学院，天津 300072；2. 艾昆纬卫生经济与真实世界研究，上海 200041）

摘要：嵌合抗原受体 T 细胞（chimeric antigen receptor T-cell，CAR-T）疗法作为一种创新疗法，具有较高的临床价值，但其高昂的治疗费用、长期疗效的不确定性给医保准入带来了挑战。该文通过梳理国际经验，探索 CAR-T 细胞疗法的风险分担协议的设计框架和关键要素，结合国际经验和我国实践特征进行设计规划，以期为我国医保支付政策提供参考。

关键词：嵌合抗原受体T细胞疗法；肿瘤；风险分担；医保准入
中图分类号：F842.6；R19 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）03-0319-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.03.019

International experience of risk sharing arrangements for chimeric antigen receptor T-cell therapy

TIAN Jie[1], LI Xingrong[2], LIU Jun[2], WU Jing[1]*
（*1. School of Pharmaceutical Science and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 2. Real-World Solutions, IQVIA, Shanghai 200041, China*）

Abstract: Chimeric antigen receptor T-cell（CAR-T）therapy, as an innovative therapy, has high clinical value, but its high treatment cost and uncertainty of long-term efficacy bring challenges to medical insurance access. This paper explored the design framework and key elements of CAR-T therapy risk sharing protocol by combing international experience and Chinese practice characteristics, in order to provide reference for Chinese health insurance access policy.

Key words: chimeric antigen receptor T-cell therapy; oncology; risk sharing; medical insurance access

嵌合抗原受体 T 细胞（chimeric antigen receptor T-cell，CAR-T）疗法是用经 CAR 特殊转化的 T 细胞来靶向攻击癌细胞的创新免疫疗法。近年来，已有多款 CAR-T 细胞疗法先后获欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）和（或）美国 FDA 批准上市，主要用于复发 / 难治性 B 细胞急性淋巴细胞白血病（B cell acute lymphoblastic leukemia，B-ALL）、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（diffuse large B cell lymphoma，DLBCL）、套细胞淋巴瘤（mantle cell lymphoma，MCL）等血液肿瘤治疗领域，其中最早上市的为 Kymriah® 和 Yescarta® [1-2]。在我国，截至目前已有两款 CAR-T 细胞疗法通过中国国家药品监督管理局的优先审评审批程序获批上市，分别为阿基仑赛注射液（复星凯特）[3] 和瑞基奥仑赛注射液（药明巨诺）[4]。此外，国内外数百项 CAR-T 产品的临床研究正在开展，未来数年间将会陆续批准上市，CAR-T 细胞疗法已成为肿瘤治疗的热点领域。现基于 CAR-T 细胞疗法的特点，通过梳理欧洲重点国家（法国、英国、意大利、德国、西班牙）和美国 CAR-T 细胞疗法的基于绩效风险分担协议的实施经验，构建针对 CAR-T 细胞疗法的风险分担协议的设计框架和实施路径，以期为我国 CAR-T 细胞疗法

收稿日期：2021-12-06
作者简介：田洁，硕士研究生，研究方向：药物经济学。
通信作者：吴晶，教授，博士生导师，研究方向：卫生经济学与卫生政策评估。

的多方共付提供借鉴。

1 CAR-T 细胞疗法价值评估与支付难点

CAR-T 细胞疗法作为一种精准、高效且有可能治愈疾病的新型免疫疗法，临床价值较高，通常会获得优先审评审批加速上市，但其以下特征也会为其上市后的医保报销带来挑战。

1.1 临床疗效和安全性证据的不确定性高

首先，CAR-T 细胞疗法多针对于严重的罕见疾病患者群体，其临床研究纳入的样本量通常较少，且多数基于单臂临床研究获批上市。其次，其临床研究终点多为替代终点，研究时限通常较短，往往面临长期疗效和安全性数据缺乏，以及真实世界的疗效可能与临床研究存在差异等问题[5]。此外，临床疗效的不确定性同时也会带来对 CAR-T 细胞疗法经济评估的不确定性。

1.2 成本投入和患者获益之间存在时间差异

CAR-T 细胞疗法为一次性治疗，高昂的费用以及企业预期高价值回报，给支付方带来较大的短期基金压力。对于传统药物治疗，若一段时间后未达到预期结果，可终止治疗且停止支付；而 CAR-T 细胞疗法是一次性支付且金额较大，对基金运行的影响和带来的风险也更大。但同时 CAR-T 细胞疗法会给患者带来长期获益，甚至治愈的可能，短期的成本投入与长期的患者获益在时间上的差异，也是影响 CAR-T 医保支付决策的难点之一。

国际上对 CAR-T 的支付，现多以签订创新支付协议的形式实现，其中多为基于绩效的风险分担协议。具体的协议类别主要包含基于证据发展报销（coverage with evidence development，CED）和按疗效支付（pay for performance，P4P）[6] 两种形式。

2 CAR-T 细胞疗法医保准入风险分担协议的设计框架

以 Kymriah® 和 Yescarta® 为例，通过对欧美 6 个国家的经验梳理，总结提出了针对 CAR-T 细胞疗法的医保准入风险分担协议的设计框架和关键要素。CAR-T 细胞疗法的风险分担协议设计需考虑政策体系和制度支撑、协议类型选择、结局指标和测量时间设定、数据追踪收集及协议支付模式等要素。

2.1 政策体系和制度支撑

由于 CAR-T 细胞疗法的特殊性，在常规创新药医保准入体系下很难给予报销，根据各国经验，构建对 CAR-T 细胞疗法的创新支付方式需要在医保政策制度和基金来源等方面有配套的体系支撑。

例如，法国采用临时使用授权制度（Autorization Temporaire d'Utilization，ATU）下的早期报销机会和证据收集。法国 ATU 体系允许具有临床治疗优势的药品，在尚未获得欧盟上市许可时就在法国患者中先行使用，并提供早期报销机会。同时 ATU 也鼓励收集药品的真实世界数据，以支持后续卫生技术评估（health technology assessment，HTA）及报销决策[7]。ATU 的授予期通常为 1 年，期间药品由企业自由定价，法国国家卫生服务社会保险全额报销。当后期药品上市申请通过后，则需进行卫生技术评估和价格谈判[8]。Kymriah® 和 Yescarta® 都被列入 ATU 计划的一部分，使两者更具有获得早期报销及进行长期证据收集的优势。

英国模式是由癌症药物基金会（Cancer Drugs Fund，CDF）提供基金来源。英国医疗服务体系（National Health Service，NHS）于 2016 年改革成立 CDF，每年以固定预算提供创新性肿瘤药品临时报销补偿[9]。经过英国国家卫生和临床技术优化研究所（National Institute for Health and Care Excellence，NICE）的评估，ICER 结果超过 30 000 英镑，但具有潜在临床疗效和成本 - 效益的创新性肿瘤药品，通常建议由 CDF 资助给予暂时性报销；与此同时，企业通常需与 NHS、NICE 等机构共同协商签订管理准入协议来进行风险的分担。CDF 的设立，为 CAR-T 细胞疗法的临时医保支付提供了基金来源与配套的再评估体系。

意大利药品管理局（Agenzia Italiana del Farmaco，AIFA）是意大利药品监管和评估机构，2006 年开始对部分创新药或高值药尝试风险分担协议[10]。意愿采取风险分担协议的药品企业向药品管理局提交申

请，由管理局下属委员会对药品的治疗价值、创新程度、价格因素等进行综合的考察评估，并与企业谈判，确定药品的价格与分担方式。AIFA 为 CAR-T 疗法的风险分担协议提供了支撑体系。

2.2 协议类型选择

在研究的 6 个国家中，各国基于实际情况结合不同支付模式采用了不同类型的协议。

例如在法国，透明委员会（Transparency Committee，TC）在 2018 年 12 月公布评估结果，认为 Yescarta® 在所有注册适应证，以及 Kymriah® 在治疗复发 / 难治性 B-ALL 上有明显的实际临床获益，且与当前的治疗方法相比有中度的额外临床获益。对于这两种 CAR-T 细胞疗法，采用“基于证据发展报销”协议，TC 要求收集更多的长期数据来解决治疗过程中出现的关于有效性、安全性及复杂性等不确定性问题。

在英国，2018 年 12 月和 2019 年 3 月 Kymriah® 通过 CDF 获得两个适应证临时报销 [11-12]；2019 年 1 月，Yescarta® 获得 CDF 临时报销，并用于治疗复发 / 难治性 DLBCL 和原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤（primary mediastinal large B cell lymphoma，PMBCL）[13]。在与企业签署的“基于证据发展报销”的管理准入协议中，除约定企业所提供保密性价格的折扣，还要求企业在协议期间继续收集和提交额外数据。

意大利和西班牙实行分期付款的“按疗效支付”模式。在意大利，AIFA 针对 Kymriah® 和 Yescarta®，需分别在几个时间节点且患者达到约定的疗效结果时，才向企业支付费用。例如对于 Kymriah®，在达到疗效结果的前提下，AIFA 分 3 期进行支付，第一期是在患者接受注射时支付，随后的两期分别在治疗后 6 个月和 12 个月支付；若 6 个月或 12 个月的时候未达到疗效结果，AIFA 则将不予相应的支付 [14]。对于 Yescarta®，AIFA 也分 3 期进行支付，但不同于 Kymriah®，时间点分别为注射后第 6、9 和 12 个月，这也意味着若患者注射后 6 个月未达到约定的疗效，Yescarta® 企业将得不到任何支付补偿 [15]。两者的分期付款协议有效期均为 18 个月。西班牙医保部门对 Kymriah® 和 Yescarta® 的支付都分两期进行，第一次均是在治疗时付款，并都是在治疗后 18 个月时根据实际疗效判定是否进行第二笔付款 [16]。对于 Kymriah®，治疗时第一次支付 52% 的费用，若 18 个月后患者达到完全缓解，则支付剩余 48%；对 Yescarta® 的支付协议类似，但两次支付比例略有不同，第一次支付 36%，第二次支付 64%。

德国实行自主定价的“按疗效支付”。根据 Kymriah® 和 Yescarta® 的协议，开始治疗时医保部门需支付药品全额费用，若患者经过治疗后 12 个月内死亡，企业将返还部分药费。此外，德国联邦联合委员会（Gemeinsamer Bundesausschuss，G-BA）要求企业提交额外的数据为再次 HTA 提供信息。对于 Kymriah® 和 Yescarta®，G-BA 与企业签订了“基于证据发展报销”的协议，要求收集和提交 5 年的随访数据用于未来再评估 [17-20]。

2018 年 8 月，美国医疗保险和医疗补助服务中心（Centers for Medicare& Medicaid Services，CMS）正式批准在全国范围内将 CAR-T 细胞疗法纳入 Medicare 医疗保险。针对 Kymriah® 治疗 ALL 患者，企业和 CMS 商定了“按疗效支付”协议，由医院进行评估，对接受治疗第 1 个月后有应答的患者给予报销 [21]。在 CMS 对 CAR-T 细胞疗法作出评估后，认识到长期数据缺乏和关键试验数据的不确定性的问题，因而考虑将实施两年的“基于证据发展报销”协议作为医疗报销的一项要求。

2.3 结局指标和测量时间设定

“基于证据发展报销”需积累真实世界证据，通常覆盖短期及长期指标，数据收集持续时间较长。而“按疗效支付”的协议多数采用相对单一的指标，指标测量的时间也相对较短。

法国和英国的“基于证据发展报销”中需要收集的指标数据略有差异，与两个 HTA 机构的评估结果和考虑的重点有关。法国要求收集的指标包括生存率、缓解状态、疾病进展和不良事件，这些结果

要求在治疗后 28 d、100 d、6 个月及以后每 6 个月的时候进行收集。NICE 评估中主要的考虑在于接受治疗的患者的总生存期、多少比例的患者需再接受干细胞移植手术以及多少比例患者需要注射免疫球蛋白，因此对于 Kymriah® 和 Yescarta® 的复发 / 难治性 DLBCL 适应证以及 Yescarta® 的 PMBCL 适应证，要求收集的关键结果指标包括总生存期、无进展生存期和治疗后需要静脉注射免疫球蛋白的患者比例 [12-13]；对于 Kymriah® 的 B-ALL 适应证要求收集的关键结果指标，包括总生存期和治疗后继续接受干细胞移植的患者比例 [11]，两种治疗方式均要求企业持续收集 5 年数据用于报销决定和价格再评估。美国的“基于证据发展报销”协议，约定在两年协议期内通过医院收集患者的疾病进展天数、复发天数、总生存期及无进展生存期等结果指标 [22]。

德国的企业返款模式下收集的指标主要是患者是否生存；意大利和西班牙分期付款模式下收集的疗效指标包括患者个体的疾病进展状况和生存状况。3 个国家的疗效指标收集时间分别与支付判定时间节点一致。

2.4 数据收集和来源

国际上对 CAR-T 细胞疗法风险分担协议中，需要的数据收集来源通常包括临床研究的长期随访数据，还有政府、医学学会协会或企业建立的患者登记数据库，以及医生的病案登记数据等。

例如在法国，建立专门的 CAR-T 注册登记数据库，用于收集法国患者数据 [23]。同时通过淋巴瘤学术研究组织数据平台进行数据收集和记录，并由医院按季度报告 [24]。在英国，用于对 Kymriah® 和 Yescarta® 进行再评估的主要数据来源是正在进行的临床研究随访数据，并通过国家级的医疗信息收集系统持续收集真实世界证据。

在意大利，支付协议中所需的数据是通过 AIFA 监测注册登记系统进行收集的，此系统可对所有的风险分担协议进行登记、管理和跟踪。西班牙卫生部门为国家医疗服务体系引进了一套新数据收集和管理系统，简称 Valtermed 系统，临床医生将记录和跟踪的临床数据上传到 Valtermed 注册系统中，西班牙政府部门根据 Valtermed 系统收集的真实世界的临床数据 [25]。美国国家癌症研究所所资助的国际血液和骨髓移植研究中心的细胞治疗注册系统，是 CAR-T 长期结果数据收集的主要来源，Kymriah® 和 Yescarta® 的企业都利用其收集药品上市后患者真实世界数据 [26-27]。

2.5 支付模式

“按疗效支付”协议的支付模式，根据即时的费用由谁先承担主要可分为 3 大类。

一是医保部门先承担费用。医保部门先承担即时产生的治疗费用，若药品最终未达到预期的疗效，企业退回部分最初支付的费用。以德国 Yescarta® 为例，开始治疗时医保部门需支付药品全额费用，若患者经过 Yescarta® 治疗 12 个月后死亡，药企将返还部分药费。

二是企业先垫付。企业承担即时治疗费用，意味着患者用药时，企业需要负担治疗费用。当达到约定的绩效结果时，医保部门才会向企业支付之前的治疗费用。针对 Yescarta®，意大利采取分 3 期付款的计划，分别在输注后的第 6、9 和 12 个月支付治疗费用，这种方式能够减轻医保支付方短期的预算压力。

三是混合模式。政府、企业协同分担新药疗效不确定性带来的风险，通过分期付款的方式，医保部门先承担即时产生的部分药品治疗费用，后续根据协议约定的疗效，医保部门再对达到疗效指标的患者进行剩余款项的支付。西班牙开展 Yescarta® 的“按疗效支付”协议采用此模式，医保部门于患者接受治疗后先付 11.8 万欧元 (36%)，18 个月后如果患者完全缓解，医保部门则再支付剩余费用 20.9 万欧元 (64%)。

3 启示和借鉴

最早上市的两种 CAR-T 细胞疗法 Kymriah® 和 Yescarta®，在各国实施的风险分担协议不尽相同，这

反映了企业采取的不同策略，以及不同国家 HTA 机构和医保支付方的不同偏好。基于上述梳理，围绕协议设计框架的 5 个要素总结出规律和共性，为我国开展 CAR-T 细胞疗法风险分担协议提供参考。

首先，我国基本医疗保险制度和药品目录的定位是“保基本”，医保准入决策中综合考虑临床必要性、有效性和安全性，同时考量经济性和公平性等。CAR-T 细胞疗法能否纳入现有的基本医疗保险保障范围内，或由其他保障制度覆盖，这是一个需明确的首要问题。

其次，关于协议类型选择，国际上主要有“基于证据发展报销”模式、“按疗效支付”模式和混合模式。不同类型主要区别在于，“基于证据发展报销”是针对患者群体层面的数据收集，一定时间后利用收集到的新的真实世界中患者群体数据对治疗方案进行再评估，进而调整报销方案；“按疗效支付”主要针对患者个体层面数据的跟踪和评估，根据每个患者实际疗效判定支付金额。这两种方式在我国的实践中均可尝试探索，从而使医保基金真正用于对“价值”的支付。

再次，在指标选定和测量时间设定方面，应将两者匹配起来，最大程度地反映出患者的疗效结局，同时关键是要得到不同利益相关方的认同。指标的选定要考虑可操作性且避免信息收集过于繁琐，同时保证得到关键时间点的结果。

此外，对于数据来源，国际上通常会建立国家层面的信息系统进行数据跟踪和收集。很多国家采用多个数据来源的证据相辅相成，以支持最后的报销决策。数据跟踪和收集是风险分担协议实施的关键，但为了减轻数据收集带来的信息系统基础建设等负担，可利用、整合现有系统，同时优化现有信息系统下的数据收集流程并补充数据点，以实现更有效率的数据收集。

最后，对于协议费用的具体支付模式，在我国，若实行由医保支付方先承担费用的支付模式，由于该模式涉及事后结算和企业返款，与现行的医保财务管理系统不一致，执行可能会存在一定的难度；此外，企业的诚信也是影响能否成功执行的关键。若实行由企业先垫付，即医保部门先不支付费用，而当达到约定的疗效结果时再向企业支付相关的治疗费用，这种方式能够减轻医保支付方短期的预算压力，不涉及厂家的返款，在我国与现有的财务系统兼容，相对易实施，但会对企业财务造成一定的压力，可能会影响制药企业的研发创新能力。

4 结语

CAR-T 细胞疗法在国内市场正蓬勃发展，医保准入之路仍非一蹴而就。对于 CAR-T 细胞疗法这类创新的一次性的肿瘤治疗方式，风险分担协议或是提高创新药可及性及降低医保支付风险的解决方案，但仍需医保支付方、企业、医院及 HTA 机构等各利益相关方积极参与并协商合作。未来虽可能面临管理成本高、信息系统基础设施建设缺乏等一系列挑战，但仍有望在国际经验的引导下探索出具有中国特色的风险分担协议实施方案，在创新高值药品医保准入领域发挥重要作用。

参考文献：

[1] US FDA. Approved cellular and gene therapy products[EB/OL]. [2022-03-01]. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products.

[2] European Medicines Agency (EMA). Public data from Article 57 database[EB/OL]. [2022-02-21]. https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/data-medicines-iso-idmp-standards/public-data-article-57-database.

[3] 国家药品监督管理局. 国家药监局批准阿基仑赛注射液上市[EB/OL]. [2021-06-23]. https://www.nmpa.gov.cn/yaowen/ypjgyw/20210623094232187.html.

[4] 国家药品监督管理局. 2021年09月03日药品批准证明文件待领取信息发布[EB/OL]. [2021-09-03]. https://www.nmpa.gov.cn/zwfw/sdxx/sdxxyp/yppjfb/20210903084004127.html.

[5] Corbett MS, Webster A, Hawkins R, *et al*. Innovative regenerative medicines in the EU: a better future in evidence?[J]. BMC Med, 2017, 15(1): 49.

[6] Carlson JJ, Chen S, Garrison LP Jr. Performance-based risk-

sharing arrangements: an updated international review[J]. Pharmacoeconomics, 2017, 35(10): 1063-1072.

[7] Jørgensen J, Kefalas P. The use of innovative payment mechanisms for gene therapies in Europe and the USA[J]. Regen Med, 2021, 16(4): 405-422.

[8] 任磊, 柴逸峰, 张黎. 法国药品临时使用授权制度对我国同情用药制度的启示[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(8): 463-467.

[9] NHS England. Appraisal and funding of cancer drugs from July 2016 (including the new Cancer Drugs Fund). A new deal for patients, taxpayers and industry[EB/OL]. [2016-07-08]. https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/cdf-sop.pdf.

[10] Garattini L, Casadei G. Risk sharing agreements: what lessons from Italy?[J]. Int J Technol Assess Health Care, 2011, 27(2): 169-172.

[11] National institute for Health and Care Excellence (NICE). Cancer Drugs Fund-Managed Access Agreement-tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years [TA554][EB/OL]. [2018-12-21]. http://www.nice.org.uk/guidance/ta554/resources/managed-access-agreement-december-2018-pdf-6651288397.

[12] National institute for Health and Care Excellence (NICE). Cancer Drugs Fund-Managed Access Agreement. Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies[EB/OL]. [2019-03-13]. http://www.nice.org.uk/guidance/ta567/documents/committee-papers-4.

[13] National institute for Health and Care Excellence (NICE). Cancer Drugs Fund-Managed Access Agreement. Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B cell lymphoma and primary mediastinal B cell lymphoma after 2 or more systemic therapies[TA559][EB/OL]. [2019-01-23]. http://www.nice.org.uk/guidance/ta559/resources/managed-access-agreement-january-2019-pdf-6660053245.

[14] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Regime di rimborsabilita'e prezzo del medicinale per uso umano《Kymriah》. (Determina n. 1264/2019). (19A05147) (GU Serie Generale n.188 del 12-08-2019)[EB/OL]. [2019-08-07]. https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2019/08/12/19A05147/SG.

[15] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Regime di rimborsabilita'e prezzo del medicinale per uso umano《Yescarta》. (Determina n. DG/1643/2019). (19A06932) (GU n.264 del 11-11-2019)[EB/OL]. [2019-11-04]. http://www.aifa.gov.it/documents/20142/961234/Determina DG-1643-2019 Yescarta.pdf/26464c52-5e7b-e97d-74d5-f66f69039fa0.

[16] Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social (MSCBS). Protocolo farmacoclínico del uso de tisagenlecleucel y axicabtagen ciloleucel en linfoma b difuso de células grandes en el sistema nacional de salud[EB/OL]. [2019-11-08]. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/20191128_Protocolo_farmacoclinico_tisagenlecleucel_axicel_LBDCG.pdf.

[17] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende gründe-zum beschluss des gemeinsamen bundesausschusses über eine anderung der arzneimittel-richtlinie (AM-RL): anlage XII- nutzenbewertung von arzneimitteln mit neuen wirkstoffen nach § 35a sgb V- tisagenlecleucel neubewertung nach fristablauf: akute lymphatische B-Zell-Leukämie[EB/OL]. [2020-09-17]. http://www.g-ba.de/downloads/40-268-6854/2020-09-17 AM-RL-XII Tisagenlecleucel ALL D-529 TrG.pdf.

[18] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende gründe-zum beschluss des gemeinsamen bundesausschusses über eine anderung der arzneimittel-richtlinie (AM-RL): anlage XII- beschlüsse über die nutzenbewertung von arzneimitteln mit neuen wirkstoffen nach § 35a sgb V-axicabtagen-ciloleucel[EB/OL]. [2019-05-02]. http://www.g-ba.de/downloads/40-268-5742/2019-05-02 AM-RL-XII Axicabtagen-Ciloleucel D-406 D-416 TrG.pdf.

[19] Novartis. Novartis Pharma GmbH und GWQ Service Plus schließen vertrag über ein innovatives Erstattungsmodell für die CAR-T-Zelltherapie[EB/OL]. [2019-03-06]. http://www.dgap.de/dgap/News/corporate/novartis-pharma-gmbh-und-gwq-serviceplus-schliessen-vertrag-ueber-ein-innovatives-erstattungsmodell-fuer-die-cartzelltherapie/?newsID=1132071.

[20] Maudit H. Major German payers sign pay for performance agreements on CAR-Ts[EB/OL]. [2019-06-21]. http://www.apmhealtheurope.com/freestory/0/64434/major-german-payers-sign-pay-for-performance-agreements-on-car-ts.

（下转第 341 页）

randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2b trial[J]. J Am Acad Dermatol, 2018, 79(2): 277-286.

[18] Blauvelt A, Papp KA, Merola JF, *et al*. Bimekizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: 60-week results from BE ABLE 2, a randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase 2b extension study[J]. J Am Acad Dermatol, 2020, 83(5): 1367-1374

[19] UCB S.A. Belgium. First presentations of bimekizumab phase 3 data demonstrate superior skin clearance over placebo and stelara[®] at week 16 in adults with moderate-to-severe plaque psoriasis[EB/OL]. (2020-06-12)[2020-10-15]. https://www.ucb.com.

[20] Ritchlin CT, Kavanaugh A, Merola JF, *et al*. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis: results from a 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial[J]. Lancet, 2020, 395(10222): 427-440.

[21] van der Heijde D, Gensler LS, Deodhar A, *et al*. Dual neutralisation of interleukin-17A and interleukin-17F with bimekizumab in patients with active ankylosing spondylitis: results from a 48-week phase Ⅱb, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study[J]. Ann Rheum Dis, 2020, 79(5): 595-604.

[22] Whibley N, Tritto E, Traggiai E, *et al*. Antibody blockade of IL-17 family cytokines in immunity to acute murine oral mucosal candidiasis[J]. J Leukoc Biol, 2016, 99(6): 1153-1164.

（编辑：沈佳婕）

（上接第324页）

[21] Novartis. Novartis receives first ever FDA approval for a CAR-T cell therapy, Kymriah(TM) (CTL019), for children and young adults with B-cell ALL that is refractory or has relapsed at least twice[EB/OL]. [2017-08-30]. https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-first-ever-fda-approval-car-t-cell-therapy-kymriahtm-ctl019-children-and-young-adults-b-cell-all-refractory-or-has-relapsed-least-twice.

[22] Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Proposed decision memo for chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for cancers (CAG-00451N)[EB/OL]. [2019-02-15]. http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-proposed-decision-memo.aspx?NCAId=291.

[23] Haute Autorité de Santé(HAS). Commission de la transparence-avis 12 dé cembre 2018 - tisagenlecleucel[EB/OL]. [2018-12-12]. http://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah_ldgcb_pic_ins_avis3_ct17238.pdf.

[24] Agence Technique De L'information Sur L'hospitalisation. Campagne tarifaire 2019 - Nouveaux Recueils - Traitements de type CAR-T cells [EB/OL]. [2019-07-22]. https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3595/notice_technique_atih-371-6-2019_car-t-cells.pdf.

[25] Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social (MSCBS). Preguntas y respuestas frecuentes sobre el sistema de información para determinar el valor terapéutico en la práctica clínica real de los medicamentos de alto impacto sanitario y económico en el sistema nacional de salud (Valtermed)[EB/OL]. [2019-10-21]. https://www.sanidacl.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/VALTERMED_Preguntas_y_Respuestas.pdf.

[26] Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR). CIBMTR to track long-term outcomes data for Kymriah®[EB/OL]. [2021-11-30]. https://www.cibmtr.org/Reference Center/NewsReleases/Documents/CIBMTR%20Novartis%20Press%20Release%20FINAL.pdf.

[27] Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR). CIBMTR announces collaboration with Kite to track long-term outcomes data for Yescarta®[EB/OL]. [2021-11-30]. https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/NewsReleases/Documents/CIBMTR%20Kite%20Press%20Release%20FINAL.pdf.

（编辑：楼媛媛）