·综 述·

嵌合抗原受体 T 细胞产品卫生技术评估新思路

冯依曼[1]，丁锦希[1,2]*，李佳明[1,2]，李 伟[1,2]
（1. 中国药科大学国际医药商学院，江苏南京 211198；2. 中国药科大学医药市场准入政策研究中心，江苏南京 211198）

摘要：嵌合抗原受体 T 细胞（chimeric antigen receptor T cell，CAR-T）是一种全新的肿瘤免疫治疗产品。针对 CAR-T 产品卫生技术评估面临的两个难点，即临床证据不足和治疗费用昂贵，该文在分析借鉴国际经验基础上，提出卫生技术评估的优化思路，包括优选参照方案、优化评估方案和精算预算影响，以期为 CAR-T 产品卫生技术评估提供新思路。

关键词：嵌合抗原受体 T 细胞（CAR-T）；卫生技术评估；医保准入
中图分类号：R197.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）04-0377-09
DOI：10.13683/j.wph.2022.04.005

A new approach to chimeric antigen receptor T cell products health technology assessment

FENG Yiman[1], DING Jinxi[1,2]*, LI Jiaming[1,2], LI Wei[1,2]
(*1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, Jiangsu Province, China; 2. Pharmaceutical Market Access Policy Research Center, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, Jiangsu Province, China*)

Abstract: Chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) is a novel cancer immunotherapy. In order to solve two major difficulties of CAR-T health technology assessment (insufficient clinical evidence and high treatment cost), this paper proposed optimization ideas for health technology assessment on the basis of analyzing and learning international experience, including optimizing the selection of reference, optimizing assessment scheme and calculating budget impact precisely.

Key words: chimeric antigen receptor T cell (CAR-T); health technology assessment; medical insurance access

近年来，作为创新个体化免疫治疗方法，嵌合抗原受体 T 细胞（chimeric antigen receptor T cell，CAR-T）产品在肿瘤领域受到热切关注。截至 2022 年 3 月 15 日，全球范围内已有 6 款 CAR-T 产品获批上市，分别是 Kymriah、Yescarta、Tecartus、Breyanzi、Abecma 及 Carvykti。我国也有两款 CAR-T 产品上市，分别是阿基仑赛注射液和瑞基奥仑赛注射液。

CAR-T 产品展现了良好的治疗效果。Yescarta 治疗成人复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤的 5 年总生存率为 42.6%[1]，即近一半患者能够存活 5 年，而此前这类患者接受治疗的中位总生存期只有 6.3 个月[2]。除治疗血液肿瘤外，现有 CAR-T 产品有望应用于胃肠道癌、皮肤癌等实体肿瘤[3]。但 CAR-T 产品安全性尚待进一步研究，接受治疗的患者可能发生细胞因子释放综合征和神经毒性等不良反应[4]。

恶性肿瘤严重威胁人类健康，治疗费用高昂，经济负担沉重。因此，对诸如 CAR-T 产品等新兴疗法开展卫生技术评估（health technology assessment，HTA），选择“性价比高”的治疗方案，有助于提升卫生资源配置和使用效率。国际上许多国家在 HTA 所提供科学透明的证据和决策参考支持下，已将 CAR-T 产品纳入医保报销范围[5]。

近年来，我国也逐步将 HTA 引入卫生政策的

收稿日期：2022-01-28
作者简介：冯依曼，硕士研究生，研究方向：药物经济学和医保准入。
通信作者：丁锦希，教授，博士生导师，研究方向：医药政策法规、医药市场准入与药物经济学。
基金项目：中国药科大学“双一流”学科创新团队建设项目（CPU2018GY4）

制定中。国家医保药品目录调整工作要求企业提交HTA报告，作为药品谈判底价形成的重要参考。本文围绕CAR-T产品HTA过程中的难点问题，结合国际经验和案例，探讨HTA的新思路和新方法。

1 评估难点

CAR-T产品提取患者自身免疫T细胞，经基因编辑和体外扩增后回输患者体内。与现有化疗和靶向治疗药品相比，CAR-T产品虽然具有一定治疗优势，但长期疗效尚存在较大不确定性且价格昂贵。

1.1 临床证据不足

目前CAR-T产品缺乏随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）和真实世界研究，临床有效性和安全性证据不足，降低了评估结果的精准度，详见图1。

根据美国FDA的官网显示，6款CAR-T产品上市获批基于的关键临床研究均为单臂试验。单臂试验未设立平行对照组，较难将治疗效果与安慰剂效果、疾病自然史结果区分开来[6]，且通常随访时间较短、入组人数较少，较难排除混杂因素对结果的影响[7]。在医保准入评估中，国际主流HTA机构普遍首选RCT作为证据基础[8]，对单臂试验得出的疗效结果持谨慎态度。另一方面，随着我国药品准入周期缩短，准入时缺乏真实世界研究数据的积累。2021年国家医保谈判新增的67个产品中，27个产品（40.3%）上市当年即准入医保[9]。以注射用维迪西妥单抗为例，2021年6月9日获批上市，2021年7月申报医保准入，2021年12月成功准入。

参照方案选择方面也存在较大困难。HTA采用对比性研究方法，分析比对评估新药与参照方案之间的比较优势，故选用不同参照方案可能得出完全不同的结果。2021年，我国医保部门规定参照“原则上应为同治疗领域内临床应用最广泛的目录内药品”[10]。根据上述标准，现阶段CAR-T产品难以遴选出合适的参照方案。一方面，CAR-T产品治疗的疾病领域为复发难治性肿瘤，缺乏标准治疗手段，且出于伦理等原因未开展RCT，参照选择有限；另一方面，CAR-T产品技术创新程度高，前期研发投入了大量成本，相较于现有肿瘤疗法疗效大幅提升，将创新药与传统药对比有失公允，无法充分体现其临床价值。

长期疗效不确定。多国HTA机构基于单臂试验和外部对照评估CAR-T产品，报告了临床疗效不确定性[11]。原因包括没有设置直接对照组、试验随访期较短无成熟总生存时间数据、试验组患者样本量小、间接对比中患者基线水平区别较大、缺乏生命质量数据等[11]。故产品长期有效性结论尚需进一步的临床研究。

笔者梳理了英国国家卫生和临床技术优化研究所（National Institute of Health and Clinical Excellence，NICE）已完成审评的3款CAR-T产品的临床数据截断点（图2），发现准入审评时临床试验随访期为2～3年，随访时间较短。CAR-T疗效的不确定性进一步延伸至成本效果的不确定性，增量成本-效果比（incremental cost-effectiveness ratio，ICER）测算

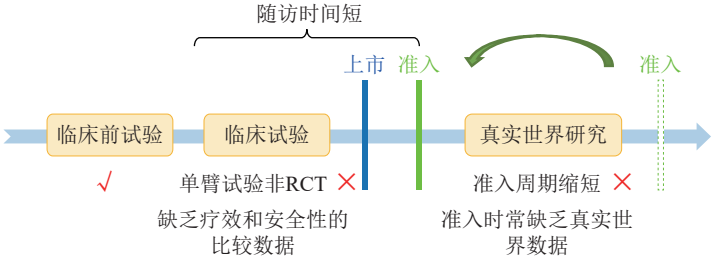


图1 药品生命周期图

Figure 1 Drug life cycle diagram

结果的变化范围较大，稳健性低，降低了对决策的指导意义。

1.2 治疗费用昂贵

CAR-T 产品单价昂贵，预算影响分析的量级较大，更易受目标人群数量的影响。我国阿基仑赛注射液零售价为 120 万元 / 袋 [12]，仅为国际上 CAR-T 产品均价的一半，但仍然超出了大多数患者的负担能力。CAR-T 产品费用贵的原因主要是其为个性化定制疗法，产能有限，制备成本高。据悉，制备 1 份 CAR-T 细胞的成本约在 20 万～ 50 万元，样本国家 6 款 CAR-T 产品，Kymriah、Yescarta、Tecartus、Breyanzi、Abecma 及 Carvykti 均价分别为 238.3 万、225.2 万、236.1 万、259.5 万、265.8 万和 294.3 万元（样本国家为美国、英国、德国、法国、日本、加拿大、西班牙、意大利，按照 2022 年 3 月 4 日汇率换算成人民币价格）[13]。

目标患者数量不确定。目前 CAR-T 产品获批的适应证均为肿瘤末线治疗。但临床研究结果显示，CAR-T 产品在肿瘤早期治疗的疗效亦较显著 [14]。故临床实践中存在治疗序贯前移、使用人群扩增的可能性，这影响了预算影响分析精准度。

一次性疗法的评估困境。传统预算影响分析模式对医保基金开展年度评估，适合治疗成本随时间分摊且变化幅度较小的卫生技术。CAR-T 产品是一次性疗法 [5]，并不符合上述特点，不能很好地适用传统预算影响分析的模式。一次性疗法患者在治疗过程中仅需要输注一次高成本的 CAR-T 产品，基金支出的时间范围相对集中。

基于以上原因，CAR-T 产品单价昂贵使得预算影响分析面临严峻挑战。

2 评估思路

2.1 优选参照方案

HTA 中，参照方案是评价药品增量疗效的重要依据，也是药品经济性评价的参照对象与医保支付标准的测算基础。在缺乏最优参照方案的情况下，为了充分体现 CAR-T 产品的临床价值，可选择疾病领域内临床疗效最接近的方案为参照，分为代际接近和序贯接近两个原则。

2.1.1 代际接近

抗肿瘤领域药品主要分为 3 个代际 [15]，第一代为细胞毒性的化疗药品，如卡铂（carboplatin）；第二代为靶向治疗的小分子化药和生物制品，如曲妥珠单抗（trastuzumab）；第三代为免疫疗法药品，如程序性死亡受体 1（programmed death 1，PD-1）抑制剂。随着药品研发创新能力提高，抗肿瘤疗法逐步趋于个体化精准治疗，治疗效果和安全性逐渐改善。

根据代际接近原则，首选同代际医保 CAR-T 产品。如加拿大药品与卫生技术局（Canadian Agency

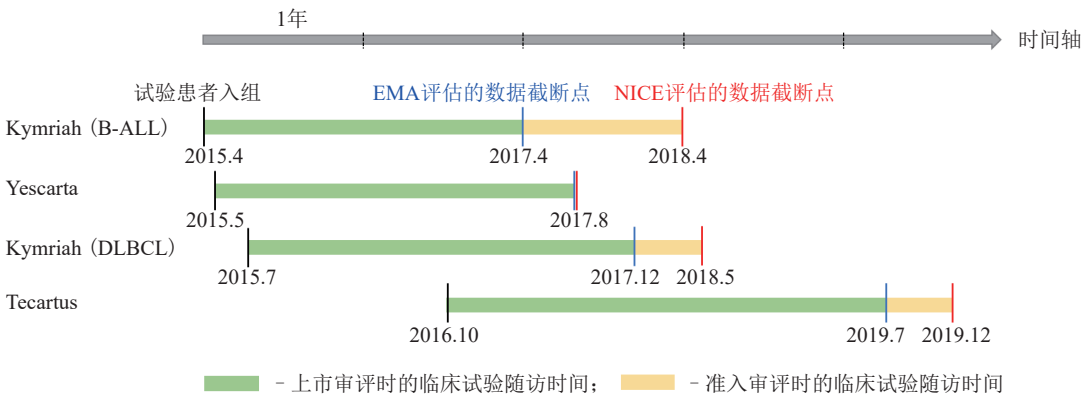


图 2 英国 CAR-T 产品上市和准入审评的临床数据截断时间轴图

Figure 2 Timeline of clinical data cut-off point for the approval and access review of CAR-T products in the UK

for Drugs and Technologies in Health，CADTH）在Yescarta医保准入审评时，以Kymriah为参照药物[15]。

次选二代靶向药品。由于目前CAR-T产品上市和医保准入的数量均较少，本国第一款CAR-T产品准入评估时，目录内无其他CAR-T产品可选，此时可选择疗效次之的靶向生物制品。如英国NICE审评Kymriah治疗弥漫大B细胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma，DLBCL）时，将贝林妥欧单抗（blinatumomab）作为参照药物。

但大多数HTA仍以挽救性化疗为参照。具体方案包括DHAP[顺铂（cisplatin）、阿糖胞苷（cytarabine）、地塞米松（dexamethasone）]/GDP[顺铂、吉西他滨（gemcitabine）、地塞米松]/ICE[异环磷酰胺（ifosfamide）、卡铂、依托泊苷（etoposide）]/IVE[异环磷酰胺、表柔比星（epirubicin）、依托泊苷]单用或联用利妥昔单抗（rituximab）等[17]。

部分CAR-T产品在德国、英国、法国和加拿大的参照药物详见表1。

2.1.2 序贯接近

序贯治疗在抗肿瘤领域十分常见。一线治疗时患者健康状况通常较好，若进展或复发则开启后线治疗。随着治疗线数增加，疾病治疗难度增大，预后效果减弱。故选取疾病领域内治疗序贯接近的疗法为参照具有合理性。

以DLBCL为例。根据《中国淋巴瘤治疗指南（2021年版）》[18]，一线治疗失败后，复发或难治性DLBCL的临床序贯见图3，与CAR-T产品治疗序贯接近的是造血干细胞移植与姑息性疗法。由于姑息性疗法并非根治治疗，仅缓解症状、减轻患者痛苦，与CAR-T产品的临床价值相差较大。可考虑选择造血干细胞移植作为参照方案。法国国家卫生管理局（Haute Autorité de Santé，HAS）[18]、加拿大CADTH[15]也将干细胞移植作为准入评估参照方案。

从2021年起，我国医保药品目录调整工作开始采纳临床“治疗方案”作为新药的参照，为全新治疗机制和治疗靶点的药品选择参照提供了新思路[9]，也为CAR-T产品优选移植手术为参照方案奠定了制度基础。

2.2 优化评估方案

在临床证据不足的情况下，为了精确评估CAR-T产品的长期疗效和成本效果，需优化评估方案。

2.2.1 间接比较，解决头对头数据缺乏问题

头对头试验是新药与阳性药品比对的临床研究，是比较相对疗效的最佳试验类型[20]。在缺乏头对头试验的情况下，简单比较两个不同试验的临床结局并不合理，因为试验样本人群异质性可能会导致结果存在较大偏差。若该新药的临床研究多为单臂试验，网络荟萃分析方法也较难实现。

匹配调整间接比较（matching-adjusted indirect comparison，MAIC）是解决样本人群异质性相对可靠的方法，已被主流HTA机构广泛接受和应用。MAIC使用干预方案试验的个体患者数据，以匹配参

表1 部分CAR-T产品在德国、英国、法国、加拿大的参照药物

Table 1 Reference for CAR-T products in Germany, England, France and Canada

商品名	适应证	审评国家			
		德国	英国	法国	加拿大
Kymriah	DLBCL	挽救性化疗	挽救性化疗	挽救性化疗/Yescarta/异体干细胞移植	挽救性化疗
	B细胞急性淋巴白血病	挽救性化疗	挽救性化疗/贝林妥欧单抗	挽救性化疗/贝林妥欧单抗/氯法拉滨/奥英妥珠单抗	挽救性化疗
Yescarta	DLBCL和B细胞纵膈淋巴瘤	挽救性化疗	挽救性化疗	挽救性化疗/Kymriah/异体干细胞移植	挽救性化疗/Kymriah/干细胞移植
Tecartus	复发性或难治性套细胞淋巴瘤	—	R-BAC方案（利妥昔单抗＋苯达莫司汀＋阿糖胞苷）	挽救性化疗/异体干细胞移植/来那度胺/西罗莫司	—

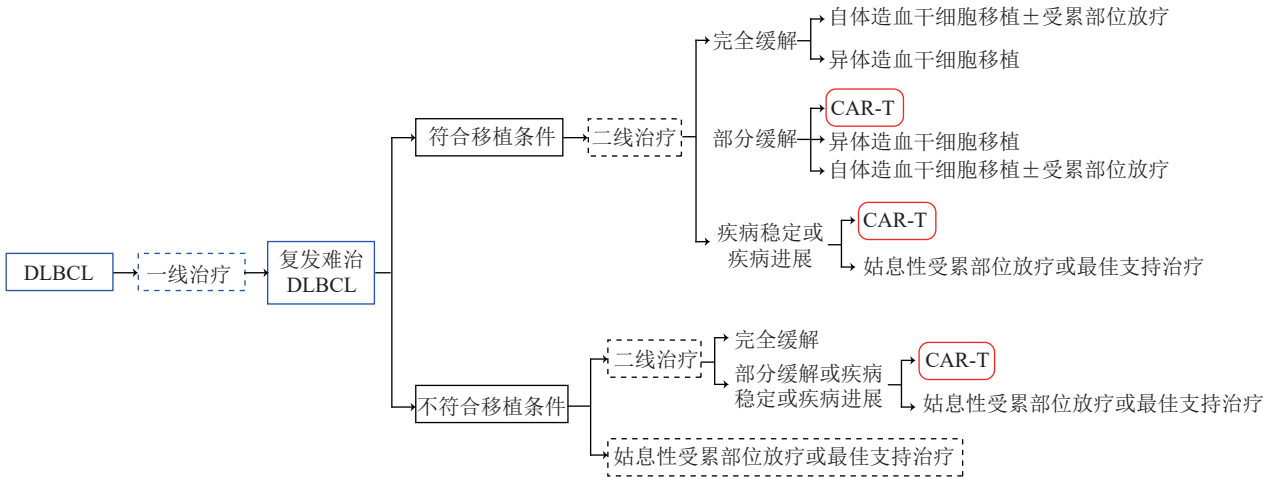


图 3 《中国淋巴瘤治疗指南（2021 年版）》复发难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床序贯示意图

Figure 3 Clinical sequential diagram of relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma in Clinical Practice Guideline for Lympoma in China (2021 edition)

照方案试验报告的基线汇总统计数据。匹配后，使用类似于倾向评分加权的方法，在平衡的试验人群中比较治疗结果[21]。

CAR-T 产品的关键临床研究基本都是单臂试验，与参照方案之间的疗效对比可采用匹配调整间接比较方法。可用于匹配的患者基线特征包括年龄、性别、种族、地理位置、既往复发次数、既往造血干细胞移植等。有学者以 Kymriah 的 ELIANA 单臂试验和贝林妥欧单抗的 MT103-205 单臂试验为数据来源，开展匹配调整间接比较。匹配前两个研究的患者风险特征显著不同（既往复发次数、既往造血干细胞移植），但匹配后相似，疗效的间接比较结果可信度更高。匹配前 Kymriah 对比贝林妥欧单抗的风险比（hazard ratio，*HR*）为 0.28，匹配后 *HR* 为 0.32[22]，详见表 2。

表 2 CAR-T 产品匹配调整间接比较的基线特征匹配示例（单位：%）

Table 2 Example of matching baseline features of MAIC for CAR-T product (unit：%)

基线特征		Kymriah（匹配前）	Kymriah（匹配后）	参照（贝林妥欧单抗）
既往复发次数	0	7.6	2.9	2.9
	1	17.7	44.3	44.3
	2	26.6	41.4	41.4
	≥3	48.1	11.4	11.4
既往造血干细胞移植		60.8	57.1	57.1

2.2.2 混合治愈模型，解决随访时间短问题

CAR-T 产品随访时间较短，一般为 2 ～ 3 年，相比之下参照方案长期随访约 10 年[23]。抗肿瘤领域卫生技术经济性评估通常模拟评估患者终身的健康获益和成本消耗，但由于临床试验的观测时间有限，需要将观测到的生存曲线采用数学模型拟合并外推，以模拟预测患者的长期生存获益情况。最常用的外推模型是传统参数模型。但是 CAR-T 产品存在特殊性，患者的治疗结果或疾病快速进展，或达到长期缓解，这表现在 Kaplan-Meier 生存曲线（以下简称 K-M 曲线）中是不同寻常的“L”形，长尾代表相当一部分患者可以长期生存。现有研究表明 CAR-T 产品的治愈率约为 40%[24]。

针对 CAR-T 产品治愈部分患者的特征，可选用混合治愈模型，将研究人群分为治愈人群和未治愈人群两类，分别拟合生存曲线，再根据患者治愈比例计算得到总体生存曲线。其中，治愈人群的死亡风险与人群自然死亡率相同，而未治愈患者肿瘤所致死亡风险更高。而传统参数模型不区分治愈与未治愈患者，所有患者都以高死亡风险模拟长期生存

情况。英国 NICE 审评 Kymriah 时，外推模型采用的正是混合治愈模型[25]。

有学者根据 ZUMA-1 试验中复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤患者 2 年随访的 K-M 曲线，比较了传统参数模型与混合治愈模型外推患者长期生存的结果。两种模型对 2 年数据的拟合度都较好，但外推结果差别较大，传统参数模型外推 5 年生存率约为 20%，平均总生存期为 2.5 年；而混合治愈模型外推 5 年生存率约为 50%，平均总生存期为 16.6 年[26]。ZUMA-1 试验最新研究结果显示 Yescarta 治疗患者 5 年生存率为 42.6%[1]，与混合治愈模型的模拟结果更相近。而传统参数模型则显著低估了真实生存状况，外推模拟不准确。不同模型拟合外推 CAR-T 产品生存曲线见图 4。

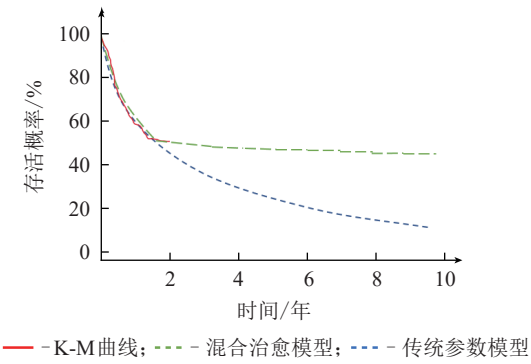


图 4 不同模型拟合外推 CAR-T 产品生存曲线示例

Figure 4 Example of the survival curve extrapolation based on different models of CAR-T product

2.2.3 补充临床证据，解决再次评估问题

在获批上市后，CAR-T 产品的关键临床研究仍在进行，以获得长期总生存时间结果。真实世界亦有患者使用 CAR-T 产品治疗，新的临床证据不断生成，HTA 的临床证据愈加丰富。

目前英国 NICE 审评结束的 3 款 CAR-T 产品均被纳入英国癌症药物基金（Cancer Drug Fund，CDF）予以临时报销，在一定期限内收集更多临床证据后开展再次评估[27]。其中收集的临床证据分为两类，一类是正在进行的关键临床研究，另一类是真实世界研究，观测的终点指标都是总生存时间。

除了临床研究证据，越来越多真实世界证据正逐渐参与到卫生决策中来。真实世界研究的纳排标准更宽泛、外推性更强、数据更丰富，可以帮助决策者更完整、准确地评估卫生技术的效果。

CAR-T 产品基于单臂试验上市，研究样本量小且随访时间短，临床研究数据的证据强度较弱，需要补充真实世界证据以加强对卫生决策的支撑。英国、法国、意大利、西班牙等国都建立了专门的真实世界数据收集系统（表 3），评估患者使用 CAR-T 产品的真实生存情况。

2.3 精算预算影响

预算影响分析是测算新卫生技术实施后，医疗保健系统支出的预期变化。我国医保药品目录调整工作对拟纳入医保报销范围药品进行基金支出评估，分析医保可负担性以防控医保基金运营风险。若药品的预算影响量级大，其谈判底价可能调降一定比例来减少基金支出。

2.3.1 明确治疗路径，精准目标人群

CAR-T 产品的特点之一是治疗序贯靠后，《中国淋巴瘤治疗指南（2021 年版）》[18] 建议 CAR-T 产品

表 3 CAR-T 产品的真实世界数据来源

Table 3 Real world data sources for CAR-T products

国家	真实世界证据来源	网址
英国	系统性抗肿瘤治疗（systemic anti-cancer therapy，SACT）数据集	http：//www.chemodataset.nhs.uk/home
	CDF的Blueteq数据库	http://www.blueteq.com/
意大利	意大利药品监管局（Agenxia Italiana del Farmaco，AIFA）监测记录处（Monitoring Registries）	https://www.aifa.gov.it/en/registri-farmaci-sottoposti-a-monitoraggio
西班牙	Valtermed数据收集系统	https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/home.htm
法国	LYSARC的数据平台	—

用于 DLBCL 的三线及以上治疗。但在临床实践中，存在人群前移扩增的可能性，导致估算不准确。针对该特点，预算影响分析应根据说明书和临床指南，明确细分适应证和治疗序贯，按照适用条件逐层限制患者人群，精准目标人群，精算预算影响。

以法国 HAS 审评 Yescarta 为例（图 5），通过“已接受一线治疗”“出现复发 / 难治症状”“已接受二线治疗并符合三线治疗指征”3 个递进限制条件，层层筛选 CAR-T 产品的目标人群，得到目标人群的精确数据 715 人。再列式计算 715（目标人群）×100%（市场份额）×33.5 万欧元（单个患者治疗费用）= 23 952.5 万欧元，得出准入该 CAR-T 产品的预算约为 23 952.5 万欧元 [28]。

2.3.2 探索长年限分析，体现治疗特点

CAR-T 产品的特点之二是一次性疗法，CAR-T 产品治疗的患者中仅 9.25% 患者由于疾病进展再次接受 CAR-T 产品治疗 [17]。

预算影响分析中，在 CAR-T 产品刚纳入医保的一段时间内，由于消耗存量患者将导致基金支出较高，而后续治疗人群主要为新发患者，基金支出逐渐下降并稳定。以加拿大 CADTH 对 Kymriah 的审评报告为例，准入后预计第 1 年增量支出 1 446.4 万美元，第 2 年增量支出大幅下降至 551.5 万美元，第 3 年为 628.4 万美元，与第 2 年相近 [29]。

针对该特点，可考虑延长预算影响分析年限。在多个预算影响分析指南中，推荐研究时限为 3 ～ 5 年 [30]，但 CAR-T 产品一次性疗法的特点使得 3 ～ 5 年的研究时限并不能完全反映 CAR-T 产品对基金的真实影响情况，建议将研究年限延长至 5 ～ 10 年。一方面是因为近年来多位学者已探索更长研究年限的预算影响分析，长年限的研究方法已比较成熟，具备较强的可操作性 [31-32]。更重要的是，长年限研究方法更能体现 CAR-T 产品的临床治疗特色。假设该款 CAR-T 产品市场份额为 100%，首年目标人群为目前已患复发难治肿瘤的患者人群，多年后目标人群转换至新发患者人群，数量大幅减少。再者，部分患者达到临床治愈，后续其他治疗成本亦显著降低，92% 临床治愈的患者无需额外的肿瘤治疗 [1]。

3 结语

作为一种新型肿瘤免疫疗法，CAR-T 产品临床证据不足、治疗费用高昂的特点使得 HTA 评估的难度加大。本文从 CAR-T 产品临床治疗特点出发，归纳了 CAR-T 产品 HTA 的关键点，提出了针对性的新思路，包括优选参照方案、优化评估方案和精算预算影响，以提高 CAR-T 产品 HTA 的科学性和准确性，助力医保决策和卫生资源的高效分配。

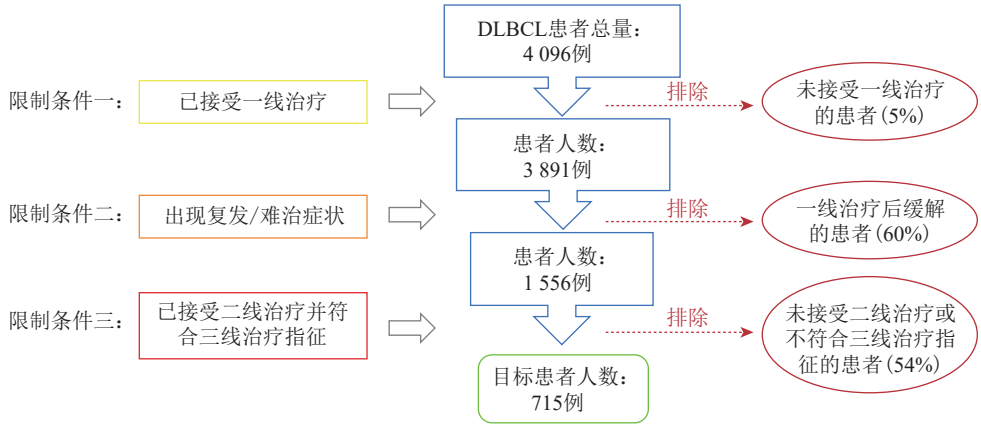


图 5 法国 HAS 精算 Yescarta 目标患者数量的过程

Figure 5 Actuarial procedures of counting targeted patients for Yescarta by France HAS

参考文献：

[1] Gilead. Yescarta® is first CAR T-cell Therapy to report five-year survival data from pivotal study showing durable long-term survival in patients with refractory large B-cell lymphoma[EB/OL]. [2022-03-15]. https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2021/12/yescarta-is-first-car-t-cell-therapy-to-report-five-year-survival-data-from-pivotal-study-showing-durable-long-term-survival-in-patients-with-refract.

[2] Crump M, Neelapu SS, Farooq U, *et al*. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study[J]. Blood, 2017, 130(16): 1800-1808.

[3] Moreno-Cortes E, Forero-Forero JV, Lengerke-Diaz PA, *et al*. Chimeric antigen receptor T cell therapy in oncology - pipeline at a glance: analysis of the ClinicalTrials.gov database[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2021, 159: 103239.

[4] Neelapu SS. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy[J]. Hematol oncol, 2019, 37(suppl 1): 48-52.

[5] Jørgensen J, Hanna E, Kefalas P. Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CAR-T cell therapies in major European countries[J]. J Market Access Health Policy, 2020, 8(1): 1715536.

[6] Evans SR. Clinical trial structures[J]. J Experiment Stroke Translat Med, 2010, 3(1): 8-18.

[7] Tang H, Foster NR, Grothey A, *et al*. Comparison of error rates in single-arm versus randomized phase Ⅱ cancer clinical trials[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(11): 1936-1941.

[8] 徐赫, 田磊, 孟蕊, 等. 不同类型研究设计在卫生决策中的应用情况[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(18): 1905-1909.

[9] 丁锦希, 李伟. “守正创新，为人民健康谋福祉”谈2021年国家医保目录调整工作的三大亮点[J]. 世界临床药物, 2022, 43(1): 1-4.

[10] 国家医疗保障局. 关于公示2021年国家医保药品目录调整通过初步形式审查药品及信息的公告[EB/OL]. [2022-03-10]. http://www.nhsa.gov.cn/art/2021/7/30/art_62_5678.html.

[11] 王春露, 吴妍, 许效, 等. 欧洲四国关于CAR-T细胞治疗的卫生技术评估经验及其对产品市场准入路径的影响[J]. 中国合理用药探索, 2021, 18(5): 1-12.

[12] 高强. 120万元一针抗癌药值不值[J]. 食品与健康, 2021, 33(12): 10-11.

[13] 兴业证券. CAR-T行业深度报告: 细胞治疗, 七载归来方始坼[EB/OL]. [2022-03-15]. https://xueqiu.com/4396147139/189990378.

[14] GILEAD. Yescarta® ZUMA-12 study demonstrates 78% complete response rate as part of first-line treatment in newly diagnosed high-risk large B-Cell lymphoma[EB/OL]. [2022-03-02]. https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2021/12/yescarta-zuma12-study-demonstrates-78-complete-response-rate-as-part-of-firstline-treatment-in-newly-diagnosed-highrisk-large-bcell-lymphoma.

[15] 杨宏, 李皓静, 罗丹阳, 等. 肿瘤免疫治疗超进展的研究和展望[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(2): 297-301.

[16] CADTH. Axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel for diffuse large B-cell lymphoma[EB/OL]. [2022-03-10]. https://www.cadth.ca/axicabtagene-ciloleucel-and-tisagenlecleucel-diffuse-large-b-cell-lymphoma.

[17] NICE. Axicabtagene ciloleucel for treating diffuse large B-cell lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies[EB/OL]. [2022-03-05]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta559.

[18] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 中国淋巴瘤治疗指南(2021年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(7): 707-735.

[19] HAS. TECARTUS(cellules autologues $CD3^+$ transduites anti-CD19)[EB/OL]. [2022-03-04]. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3265892/fr/tecartus-cellules-autologues-cd3-transduites-anti-cd19.

[20] Peyrin-Biroulet L, Lopez A, Sandborn W. Head-to-head comparative studies: challenges and opportunities[J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(suppl 2): S567-S575.

[21] Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, *et al*. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research[J]. Value Health, 2012, 15(6): 940-947.

[22] Ma Q, Zhang J, O'brien E, *et al*. Tisagenlecleucel versus historical standard therapies for pediatric relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia[J]. J Comp Eff Res, 2020, 9(12): 849-860.

[23] Lin JK, Muffly LS, Spinner MA, *et al*. Cost effectiveness of chimeric antigen receptor T-Cell therapy in multiply relapsed or refractory adult large B-cell lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(24): 2105-2119.

[24] Vitale C, Strati P. CAR T-cell therapy for B-cell non-hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: clinical trials

and real-world experiences[J]. Front Oncol, 2020, 10: 849.

[25] NICE. Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years[EB/OL]. [2022-03-04]. https://www.nice.org.uk/guidance/ta554.

[26] Bansal A, Sullivan SD, Lin VW, *et al.* Estimating long-term survival for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma treated with chimeric antigen receptor therapy: a comparison of standard and mixture cure models[J]. Med Decis Making, 2019, 39(3): 294-298.

[27] 李伟, 覃胡莉, 丁锦希, 等. CAR-T产品医保准入风险分担协议的国际经验及启示[J]. 中国药房, 2021, 32(24): 2957-2962.

[28] HAS. YESCARTA (axicabtagene ciloleucel), CAR T anti-CD19[EB/OL]. [2022-03-05]. https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982978/fr/yescarta-axicabtagene-ciloleucel-car-t-anti-cd19.

[29] CADTH. Tisagenlecleucel for Acute Lymphoblastic Leukemia: Economic Review Report [EB/OL]. (2019-01-15) [2022-03-04]. https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/car-t/op0538-tisagenlecleucel-economic-report-pALL-jan2019.pdf.

[30] 柳鹏程, 李灿, 杜怿, 等. 中国医保预算影响分析的研究范式[J]. 卫生经济研究, 2021, 38(1): 40-46.

[31] Heine R, Thielen FW, Koopmanschap M, *et al*. Health economic aspects of chimeric antigen receptor T-cell therapies for hematological cancers: present and future[J]. HemaSphere, 2021, 5(2): e524.

[32] Wang XJ, Wang YH, Li SCT, *et al*. Cost-effectiveness and budget impact analyses of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma from Singapore's private insurance payer's perspective[J]. J Med Econ, 2021, 24(1): 637-653.

（编辑：楼媛媛）