·综 述·

首个白介素 -17A 和白介素 -17F 双重抑制剂 bimekizumab 的研究进展

张 芳，刘 杰，孙韬华，赵 艳*
（青岛市市立医院药学部，山东青岛 266011）

摘要：白介素 -17（interleukin-17，IL-17）包括 IL-17A、IL-17F 等 6 种亚型，在多种免疫介导的疾病的发病机理中起重要作用。目前上市的 IL-17A 抑制剂对于银屑病（psoriasis），银屑病关节炎（psoriatic arthritis）和强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis）均有良好疗效。bimekizumab（UCB4940）是由比利时优时比公司研发的一种新型人源化免疫球蛋白 G1 单克隆抗体，其能够与 IL-17A 和 IL-17F 上的特定位点选择性结合，同时对 IL-17A 和 IL-17F 效果产生抑制作用，从而产生比单独抑制 IL-17A 更为强大的抗炎效果。最新Ⅲ期临床研究数据显示 bimekizumab 治疗银屑病的效果确切，且耐受性好。该文对 bimekizumab 的药理学、药代动力学、临床疗效评价及安全性等情况作一概述。

关键词：白介素 -17；抑制剂；银屑病；强直性脊柱炎；bimekizumab
中图分类号：R979.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2022）03-0336-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.03.022

Research progress in bimekizumab, the first dual inhibitor of interleukin-17A and interleukin-17F

ZHANG Fang, LIU Jie, SUN Taohua, ZHAO Yan*
(*Department of Pharmacy, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao 266011, Shandong Province, China*)

Abstract: Interleukin（IL）-17, includes six subtypes such as IL-17A and IL-17F, plays an important role in the pathogenesis of a variety of immune-mediated diseases. The currently marketed IL-17A inhibitors have good effects on psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. Bimekizumab（UCB4940）is a noval humanized monoclonal immunoglobulin G1 antibody developed by Belgium's Utimes Company, which is designed to selectively bind to specific sites on IL-17A and IL-17F, and simultaneously inhibiting both IL-17A and IL17F, thereby producing a stronger anti-inflammatory effect than inhibiting IL-17A alone. The latest phase Ⅲ clinical study data show that bimekizumab is effective in treating psoriasis and is well tolerated. This article reviewed the pharmacology, pharmacokinetics, clinical efficacy evaluation and safety of bimekizumab.

Key words: interleukin-17; inhibitor; psoriasis; ankylosing spondylitis; bimekizumab

白介素 -17（interleukin-17，IL-17）是一种炎性细胞因子[1]，多种免疫介导性疾病如银屑病（psoriasis）、银屑病关节炎（psoriatic arthritis，PsA）、强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis，AS）等患者的血清或病损部位 IL-17 水平显著升高[2-4]，提示 IL-17 在这些免疫介导性疾病中至关重要，因此抑制 IL-17 通路成为治疗此类疾病的思路之一。bimekizumab（UCB4940）是由优时比公司针对 IL-17 研发的一种人源化单克隆抗体[5]，在临床研究中展现出良好的疗效。现对 bimekizumab 的药理学、药代动力学、临床疗效评价及安全性等情况作一概述。

收稿日期：2021-01-24
作者简介：张芳，硕士，副主任药师，研究方向：医院药学。
通信作者：赵艳，主任药师，研究方向：医院药学。
基金项目：青岛市2018年度医药科研指导计划（2018-WJZD010）

1 药理学研究

IL-17 包括 6 个亚型，即 IL-17A、IL-17B、IL-17C、IL-17D、IL-17E 和 IL-17F。IL-17A 是 IL-17 家族的原始型，IL-17F 与 IL-17A 同源性最高 (55%)[6]。IL-17A 与 IL-17F 主要由 $CD4^+$ T 淋巴细胞的亚群辅助性 T 细胞 17 产生，以同二聚体或异二聚体的形式分泌[7]。IL-17F 和 IL-17A 均非强效炎性因子，但可显著提高促炎性介质如 IL-6 和 IL-8 等的生成[8]。

bimekizumab 是一种人源化单克隆抗体，经结构设计可选择性地与 IL-17A 和 IL-17F 结合，阻止 IL-17A 和 IL-17F 与受体结合，从而抑制 IL-17 通路系列炎症反应的激活[9]。bimekizumab 与人 IL-17A 的平衡解离常数 K_D 值为 3.2 pmol/L，IL-17F 的 K_D 值为 23 pmol/L[9]。

体外中和试验结果显示，bimekizumab 和 ixekizumab 对于 IL-17A 达到 90% 抑制效果时的浓度 (90% inhibitory conentration，IC_{90}) 相近，分别为 2.5 ng/ml 和 2.2 ng/ml，而 secukinumab 为 956.2 ng/ml，bimekizumab 对于 IL-17F 的 IC_{90} 为 137.8 ng/ml，ixekizumab 和 secukinumab 均不抑制 IL-17F[9]。

对 PsA 患者滑膜细胞进行刺激，与单独阻断 IL-17A 相比，bimekizumab 对 IL-17A 和 IL-17F 的双重阻断作用可更大程度地下调 IL-8 (低 28%，$P < 0.05$)，IL-6 (低 42%，$P < 0.01$) 和基质金属蛋白酶 3 (低 44%，$P = 0.149$) 的产生。对原代正常人真皮成纤维细胞 (normal human dermal fibroblasts，NHDFs) 进行刺激，获得相似的结果：与单独阻断 IL-17A 相比，bimekizumab 可导致 IL-8 (降低 57%，$P < 0.000\ 1$) 和 IL-6 (降低 28%) 的下调幅度更大[10]。

目前已上市的 IL-17A 抑制剂 secukinumab 和 ixekizumab[8]，对银屑病、PsA、AS 等免疫介导性疾病疗效确切[11-13]。在银屑病患者病损皮肤中 IL-17F 的含量为 IL-17A 的 30 倍[14]；在 PsA 患者的滑膜组织中，IL-17F 和 IL-17A 均大量表达[3]。AS 患者外周血单核细胞中，IL-17F 和 IL-17A 的信使 RNA 表达显著上调[15]。

现有药理学研究表明，bimekizumab 对人类 IL-17A 和 IL-17F 同时具有高亲和力；与 secukinumab 和 ixekizumab 相比，该药特有的对 IL-17F 的抑制能力可更显著地抑制 IL-8、IL-6 等促炎性介质的产生，从而可发挥更强的抗炎作用。

2 药代动力学研究

Glatt 等[16] 考察了 bimekizumab 在轻度斑块状银屑病患者中单次给药的药代动力学 (pharmacokinetics，PK) 特征。患者随机接受不同剂量 bimekizumab 单次静脉给药治疗后，血药浓度峰值 (maximum plasma concentration，C_{max}) 和从 0 时至给药后无限时间的血药浓度 - 时间曲线下面积 (area under the plasma concentration-time curve，*AUC*) 随给药剂量呈线性增加，详见表 1。分布为二室模型，终端清除相中的表观分布容积为 4.25 L ～ 5.82 L；呈线性消除，半衰期 (terminal elimination half-life，$T_{1/2}$) 为 17.1 d ～ 22.0 d，全身清除率为 0.15 d^{-1} ～ 0.19 d^{-1}，详见表 1。

表 1 轻度斑块状银屑病患者单次给药 bimekizumab 的 PK 参数

Table 1 PK parameters of single-dose bimekizumab in patients with mild psoriasis

组别	病例数 (*n*)	C_{max}/ng·ml^{-1}	$AUC_{0-\infty}$/d·μg·ml^{-1}
8 mg	4	2.9	42.8
40 mg	4	17.5	222.7
160 mg	6	60.9	1 019.0
480 mg	6	211.1	3 298.0
640 mg	6	260.0	3 787.0

Glatt 等[10] 考察了 PsA 患者多次给药 bimekizumab 的 PK 特性。患者于基线期、3 周和 6 周各静脉给药 1 次 bimekizumab。bimekizumab 多次给药血浆浓度随给药剂量呈线性增加；在体内呈线性消除，$T_{1/2}$ 约为 24 d。稳态血药浓度峰值 (steady state maximum concentration，C_{maxss})，稳态血药浓度谷值 (steady state minimal concentration，C_{minss})，给药间隔内 (tau) 的 *AUC* (AUC_{tau}) 详见表 2。

可以看出，无论是单次还是多次给药，

表 2 PsA 患者多次给药 bimekizumab 的 PK 参数
Table 2 PK parameters of multiple-dose bimekizumab in patients with PsA

组别	病例数（n）	C_{maxss}/ μg·ml^{-1}	C_{minss}/ μg·ml^{-1}	AUC_{tau}/ d·μg·ml^{-1}
80 mg/40 mg/40 mg	6	16.33	4.70	167.10
160 mg/80 mg/80 mg	6	39.02	14.15	435.10
240 mg/160 mg/160 mg	20	66.16	19.42	691.50
560 mg/320 mg/320 mg	6	134.20	52.51	1 463.00

bimekizumab 在体内的吸收代谢过程呈明显的剂量相关性，且线性良好，药物体内分布符合二室模型特征。bimekizumab 的药动学特点有利于该药应用于临床时，把握给药剂量和预测血药浓度，减少不良反应发生。

3 临床疗效评价

3.1 银屑病

一项 II b 期临床研究（BE ABLE 1）[17] 评价了 bimekizumab 用于中重度斑块状银屑病的有效性和安全性。受试者随机进入安慰剂组或 bimekizumab 各剂量组。在基线期、第 4 周和第 8 周各皮下注射给药 1 次（即每 4 周给药 1 次，4 周 1 次），共给药 3 次。第 12 周时，安慰剂组（n = 42），bimekizumab 64 mg 组（n = 39），160 mg 组（n = 43），160 mg（基线时给予 320 mg 的负荷剂量）组（n = 40），320 mg 组（n = 43）和 480 mg 组（n = 43）银屑病面积和严重性指数（psoriasis area severity index，PASI）下降不少于 90%（PASI90）患者的占比分别为 0.0%，46.2%，67.4%，75.0%，79.1% 和 72.1%；在 320 mg 范围内，疗效随剂量而增加；bimekizumab 各剂量组疗效与安慰剂相比，差异均具有统计学意义（P < 0.000 1）。为验证 bimekizumab 的长期有效性和安全性，对该研究进行了扩展（BE ABLE 2）[18]。扩展研究中，BE ABLE 1 中安慰剂组，bimekizumab 64 mg 组，160 mg 组，160 mg（负荷剂量）组，320 mg 组且在第 12 周达成 PASI90 的患者，仍接受原给药方案，480 mg 组的 PASI90 患者改为接受 320 mg 治疗；在第 12 周未达成 PASI90 的患者，接受 160 mg 或 320 mg 治疗。所有受试者自 BE ABLE 1 的第 12 周起，每 4 周 1 次给药，至第 60 周试验结束。在上述扩展试验中，64 mg 组、160 mg 组和 320 mg 组分别纳入 15 例、111 例和 91 例。结果表明，第 12 周达成 PASI90 的患者中，80% ～ 100% 可维持 PASI90 至第 60 周；第 12 周时，PASI100 的患者占该人群的 53.3% ～ 70.0%，至第 60 周时，该比例为 69.1% ～ 83.3%，表明 bimekizumab 在该人群中疗效稳定；第 12 周未达成 PASI90 的患者接受更高剂量的 bimekizumab 治疗后，PASI90 响应率迅速增加（68.4 ～ 91.9%），并维持至第 60 周；最初接受 320 mg 或 480 mg 治疗而在第 12 周未达成 PASI90 的患者，继续接受 320 mg 剂量治疗的疗效略差。整体来看，bimekizumab 可有效治疗银屑病，相当比例的患者可实现 PASI100 并维持 1 年以上。

III 期临床研究 BE READY[19] 中，中重度斑块型银屑病患者随机接受 320 mg bimekizumab 每 4 周 1 次皮下注射给药（n = 349）或安慰剂治疗（n = 86）。在第 16 周，bimekizumab 组超过 90% 的患者达 PASI90，安慰剂组有 1% 的患者达 PASI90；16 周后，bimekizumab 组达 PASI90 的患者再次随机（1∶1∶1），接受 bimekizumab 320 mg，每 4 周 1 次、bimekizumab 320 mg，8 周 1 次和安慰剂治疗。至第 56 周，上述三组患者维持 PASI90 的比例分别为 87%、91% 和 16%。该研究表明 bimekizumab 治疗银屑病响应高，疗效可持续至 56 周。

银屑病是一种慢性复发性疾病，发病机制复杂，目前临床并无特效疗法。bimekizumab 治疗银屑病效果确切，且疗效维持时间长，明显优于已上市银屑病药物优特克单抗（ustekinumab）[19]。bimekizumab 可显著的改善中重度斑块状银屑病患者的症状体征，为该病的治疗提供了一种新思路。

3.2 PsA

Glatt 等 [10] 考察了 bimekizumab 对 PsA 患者的疗效。以 bimekizumab 治疗 8 周，bimekizumab 组（n = 30）达美国风湿病学会（American College of

Rheumatology，ACR）20% 响应标准（ACR20，以下类推）患者的比例为 80.0%，ACR50 为 40.0%，ACR70 为 23.3%；安慰剂组（n = 12）分别为 16.7%，8.3% 和 0.0%。bimekizumab 在治疗的第 2 周即显效，最大或接近最大响应可维持至 20 周。

在 Ritchlin 等的研究 [20] 中，活动性成人 PsA 且症状至少持续 6 个月的患者被随机分配至安慰剂组或 bimekizumab 各剂量组，4 周 1 次皮下注射，持续 12 周。第 12 周时，bimekizumab 16 mg 组（n = 41），160 mg 组（n = 41），160 mg（基线时给予 320 mg 的负荷剂量）组（n = 41）和 320 mg 组（n = 41）达成 ACR50 患者比例分别为 27%，41%，46% 和 24%，安慰剂组（n = 42）为 7%，bimekizumab 各剂量组均明显优于安慰剂组。在 160 mg 范围内，疗效随剂量增加。320 mg 组疗效低于预期，这可能与 320 mg 组的患者基线时压痛关节数、疼痛指数等疾病相关指标较严重有关。12 周之后，安慰剂和 16 mg 组的受试者再次随机（1∶1）至 160 mg 组或 320 mg 组，其余人保持剂量不变，以 4 周 1 次给药至 48 周。至 48 周时，bimekizumab 160 mg 组，160 mg（负荷剂量）组，320 mg 组达成 ACR50 的患者的比例分别为 55%，57% 和 63%。可见经长期使用后，320 mg 组的疗效并不低于 160 mg 组。研究显示，在 160 mg 范围内，疗效随剂量增加，320 mg 组疗效低于预期，这可能与 320 mg 组的患者基线时压痛关节数、疼痛指数等疾病相关指标较严重有关。

PsA 是一种与银屑病密切相关的炎性关节病，病程迁延，易复发。如不及时治疗，后期会出现关节强直，目前临床主要的治疗方法是使用非甾体抗炎药和糖皮质激素进行对症治疗，并无特效根治疗法。bimekizumab 不仅对银屑病具有较好的治疗作用，而且可以显著改善 PsA 患者的 ACR50，达到标本兼治的效果，是潜力巨大的治疗 PsA 的候选药物。

3.3 活动性 AS

van der Heijde 等 [21] 考察了 bimekizumab 治疗活动性 AS 的有效性和安全性。活动性 AS 的成年患者被随机分配至安慰剂组或 bimekizumab 各剂量组中，4 周 1 次皮下注射，持续 12 周。主要终点指标是第 12 周时，按照国际脊柱关节炎协会（Spondylo Arthritis International Society，ASAS）标准，较基线改善达 40%（ASAS40）的患者的比例。第 12 周时，bimekizumab 各剂量组达成 ASAS40 的患者显著多于安慰剂组；安慰剂组（n = 60），bimekizumab 16 mg 组（n = 61），64 mg 组（n = 61），160 mg 组（n = 60）和 320 mg 组（n = 61）分别为 13.3%，29.5%，42.6%，46.7% 和 45.9%（P < 0.05）。在 16 mg ～ 160 mg 范围内，bimekizumab 的疗效与剂量呈正相关（P < 0.001）。320 mg 组与 160 mg 组疗效相近。bimekizumab 起效迅速，在第 1 周和第 4 周达到 ASAS40 的患者分别为 8.2% ～ 19.7% 和 16.4% ～ 50.8%，而安慰剂组的患者分别为 0.0% 和 8.3%。

AS 是以脊柱为主要病变部位的慢性病，累及骶髂关节可引起脊柱强直和纤维化，属于病因和治疗均较为复杂的自身免疫性疾病。对于活动性 AS，目前临床主要使用非甾体抗炎药和免疫抑制剂控制炎症和症状，缺乏特效疗法。现有研究显示，bimekizumab 可快速持续地改善活动性 AS 的主要症状指标，可能成为治疗该疾病的候选药物之一。

4 临床安全性评价

在 BE ABLE 2 研究 [18] 中，中重度银屑病患者使用 bimekizumab 达 60 周，治疗中不良反应（treatment-emergent adverseevents，TEAEs）的发生率，160 mg 组（88.3%）和 320 mg 组（83.5%）相近，64 mg 组（66.7%）较低。64 mg 组，160 mg 组和 320 mg 组治疗相关 TEAEs 的发生率分别为 20.0%，26.1% 和 29.7%。大多数 TEAEs 为轻中度，最常见的 TEAEs 为口腔念珠菌病（13.4%），鼻咽炎（12.9%）和上呼吸道感染（9.2%）。

在 BE READY 研究 [19] 中，16 ～ 56 周期间，bimekizumab 最常见的 TEAEs 为鼻咽炎（4 周 1 次组为 10.4%；8 周 1 次组为 23%）、口腔念珠菌病（4 周 1 次组为 11.3%；8 周 1 次组为 9.0%）和上呼吸道感

染（4周1次组为11.3%；8周1次组为8.0%），大多数TEAEs为轻至中度。

bimekizumab易发生口腔念珠菌感染，可能与bimekizumab对IL-17A和IL-17F的抑制作用相关[22]。口腔念珠菌感染大多为轻中度。总体来看，bimekizumab长期使用耐受性良好，安全性较高。

5 结语

银屑病为慢性炎症性疾病，发病机制复杂，治疗困难。虽然目前可使用的治疗药物甚多，但缺乏规范统一的治疗方法，且疗效因人而异，新的治疗药物的出现可为患者提供更多的选择。bimekizumab是首个IL-17A和IL-17F双重抑制剂，与已上市的IL-17A抑制剂相比，双重抑制可能会发挥更强大的抗炎作用。bimekizumab对银屑病、PsA、活动性AS等疾病疗效确切，耐受性良好，未来发展值得关注。

参考文献：

[1] Wright JF, Bennett F, Li B, *et al*. The human IL-17F/IL-17A heterodimeric cytokine signals through the IL-17RA/IL-17RC receptor complex[J]. J Immunol, 2008, 181(4): 2799-2805.

[2] Przepiorka-Kosinska JM, Bartosinska J, Raczkiewicz D, *et al*. Serum concentration of osteopontin and interleukin 17 in psoriatic patients[J]. Adv Clin Exp Med, 2020, 29(2): 203-208.

[3] van Baarsen LG, Lebre MC, van der Coelen D, *et al*. Heterogeneous expression pattern of interleukin 17A (IL-17A), IL-17F and their receptors in synovium of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: possible explanation for nonresponse to anti-IL-17 therapy?[J]. Arthritis Res Ther, 2014, 16(4): 426.

[4] Mei Y, Pan F, Gao J, *et al*. Increased serum IL-17 and IL-23 in the patient with ankylosing spondylitis[J]. Clin Rheumatol, 2011, 30(2): 269-273.

[5] Torres T, Romanelli M, Chiricozzi A. A revolutionary therapeutic approach for psoriasis: bispecific biological agents[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2016, 25(7): 751-754.

[6] Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation[J]. Immunity, 2004, 21(4): 467-476.

[7] Wright JF, Guo Y, Quazi A, *et al*. Identification of an interleukin 17F/17A heterodimer in activated human $CD4^+$ T cells[J]. J Biol Chem, 2007, 282(18): 13447-13455.

[8] Ruiz de Morales JMG, Puig L, Dauden E, *et al*. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: an updated review of the evidence focusing in controversies[J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(1): 102429.

[9] Adams R, Maroof A, Baker T, *et al*. Bimekizumab, a novel humanized IgG1 antibody that neutralizes both IL-17A and IL-17F[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1894.

[10] Glatt S, Baeten D, Baker T, *et al*. Dual IL-17A and IL-17F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17F contributes to human chronic tissue inflammation[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(4): 523-532.

[11] Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, *et al*. Secukinumab in plaque psoriasis-results of two phase 3 trials[J]. N Engl J Med, 2014, 371(4): 326-338.

[12] Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, *et al*. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naive patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1[J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(1): 79-87.

[13] Baeten D, Sieper J, Braun J, *et al*. Secukinumab, an interleukin-17A inhibitor, in ankylosing spondylitis[J]. N Engl J Med, 2015, 373(26): 2534-2548.

[14] Kolbinger F, Loesche C, Valentin MA, *et al*. β-Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17A-driven skin pathology in patients with psoriasis[J]. J Allergy Clin Immunol, 2017, 139(3): 923-932.

[15] Babaie F, Mohammadi H, Hemmatzadeh M, *et al*. Evaluation of *ERAP1* gene single nucleotide polymorphisms in immunomodulation of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines profile in ankylosing spondylitis[J]. Immunol Lett, 2020, 217: 31-38.

[16] Glatt S, Helmer E, Haier B, *et al*. First-in-human randomized study of bimekizumab, a humanized monoclonal antibody and selective dual inhibitor of IL-17A and IL-17F, in mild psoriasis[J]. Br J Clin Pharmacol, 2017, 83(5): 991-1001.

[17] Papp KA, Merola JF, Gottlieb AB, *et al*. Dual neutralization of both interleukin 17A and interleukin 17F with bimekizumab in patients with psoriasis: results from BE ABLE 1, a 12-week

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）