

CAR-T疗法治疗B细胞血液恶性肿瘤的快速卫生技术评估[△]

胡紫馨*, 谢金平, 王苑如, 邵 蓉[#](中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心, 南京 211198)

中图分类号 R733.7;R956;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)23-2895-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.23.14



摘要 目的:评价嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)疗法治疗B细胞血液恶性肿瘤的有效性、安全性和经济性,为临床决策提供循证依据。方法:利用快速卫生技术评估(HTA)方法进行评价,系统检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据库和国外HTA官方网站,数据库的检索时限均为建库起至2021年3月20日。按照纳排标准对文献进行纳入和资料提取、质量评价后,对CAR-T疗法治疗B细胞血液恶性肿瘤的有效性、安全性和经济性进行描述性分析。结果:共纳入2篇HTA报告、5篇系统评价/Meta分析和5篇经济学研究。在有效性方面,CAR-T疗法治疗B细胞血液恶性肿瘤具有良好的有效性,治疗急性淋巴细胞白血病的总缓解率(ORR)在63.5%以上、完全缓解率(CR)为77.1%(95%CI:62.8%~87.1%),治疗慢性淋巴细胞白血病的ORR为70.0%(95%CI:53.0%~80.0%)、CR为25.5%(95%CI:13.9%~42.1%),治疗B细胞淋巴瘤的ORR在44.4%以上。在安全性方面,CAR-T疗法治疗过程中细胞因子释放综合征发生率在20%以上,1/3或以上(个别研究认为发生率为9%)的患者发生了神经毒性,感染发生率为12.2%~33.3%,移植物抗宿主病的发生率为23.4%(95%CI:8.6%~49.8%)。在经济性方面,纳入研究多认为CAR-T疗法具有经济学优势,但均是在美国、日本等发达国家评价的结果。结论:CAR-T作为新兴的血液恶性肿瘤治疗产品,具有良好的有效性,发生的不良反应等级较低、基本可控;而经济性尚需结合在国内实际开展的相关研究进一步评价。

关键词 嵌合抗原受体T细胞免疫疗法;B细胞血液恶性肿瘤;快速卫生技术评估

Chimeric Antigen Receptor T Cells Therapy for the Treatment of B-lymphoblastic Hematologic Malignancy: A Rapid Health Technology Assessment

HU Zixin, XIE Jinping, WANG Wanru, SHAO Rong (Research Center of National Drug Policy & Ecosystem, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the effectiveness, safety and economy of chimeric antigen receptor T cells (CAR-T) therapy for the treatment of B-lymphoblastic hematologic malignancy, and to provide evidence-based reference for clinical decision. **METHODS:** Rapid health technology assessment (HTA) was adopted. PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, Wanfang databases and foreign HTA official websites were systematically searched during the inception-Mar. 20th, 2021. After inclusion, data extraction and quality evaluation of literatures according to the inclusion and exclusion criteria, descriptive analysis was performed for the effectiveness, safety and economy of CAR-T therapy for the treatment of B-lymphoblastic hematologic malignancy. **RESULTS:** A total of 2 HTA reports, 5 systematic reviews/Meta-analysis, and 5 economics studies were included. In terms of effectiveness, CAR-T therapy showed good efficacy in the treatment of B-lymphoblastic hematologic malignancy; overall remission rate (ORR) of CAR-T therapy in the treatment of acute lymphoblastic leukemia was more than 63.5%, and the complete remission rate (CR) was 77.1% (95% CI: 62.8%-87.1%); ORR of CAR-T therapy in the treatment of chronic lymphoblastic leukemia was 70.0% (95% CI: 53.0%-80.0%), and the CR was 25.5% (95% CI: 13.9%-42.1%); ORR of CAR-T therapy in the treatment of B-cell lymphoma was more than 44.4%. In terms of safety, the incidence of cytokine release syndrome was more than 20% during the treatment of CAR-T therapy, and 1/3 or more (9% believed in some studies) patients suffered from neurotoxicity; the incidence of infection was 12.2%-33.3%, and the incidence of graft-versus-host disease was 23.4% (95% CI: 8.6%-49.8%). In terms of economy, most of the included studies believed that CAR-T therapy possessed economic advantages, which were the results of evaluation in developed countries such as the United States and Japan. **CONCLUSIONS:** CAR-T, as a new product of treatment for hematological malignancy, shows good effectiveness and low level of ADR, which is basically controllable; its economy needs to be further evaluated by relevant researches combined with domestic reality.

KEYWORDS Chimeric antigen receptor T cells therapy; B-lymphoblastic hematologic malignancy; Rapid health technology assessment

[△] 基金项目:国家社会科学基金重大项目(No.15ZDB167)

* 硕士研究生。研究方向:医药政策与法规。电话:025-86185188。

E-mail: huzixin97@qq.com

[#] 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:医药政策与法规。电话:025-86185188。E-mail: shaorong118@163.com

B细胞血液恶性肿瘤主要包括B系急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)、B系慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphoblastic leukemia, CLL)和B

细胞淋巴瘤。随着免疫疗法的兴起,有临床研究数据表明,特异性靶向嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)免疫分子能有效治疗B细胞血液恶性肿瘤,有效率达50%以上^[1]。CAR-T疗法是一种治疗肿瘤的新型精准靶向免疫疗法:通过基因工程技术编辑T细胞,将T细胞进行特异性改造,使其表达特定受体以结合特定肿瘤相关抗原,在体外扩增后回输给患者;CAR-T在体内与肿瘤相关抗原特异性结合后,通过信号转导活化T细胞,促进T细胞增殖并释放细胞因子,从而发挥抗肿瘤作用^[2]。

截至本文成稿时,全球已有5种CAR-T产品上市,另有多种CAR-T产品处于研发阶段。2017年,首个上市的CAR-T产品是诺华公司的Tisagenlecleucel(简称Tisa-cel,商品名Kymriah),其治疗对象为复发或难治性(R/R)ALL的儿童和年龄不超过25岁的成人患者,以及R/R弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)成人患者。随后,Kite制药公司的Axicabtagene Ciloleucel(简称Axi-cel,商品名Yescarta)在美国食品药品监督管理局(FDA)获批上市,该药在我国由Kite制药公司与复星医药集团合作于2021年6月上市。其余CAR-T产品还包括Brexucabtagene Autoleucel、Lisocabtagenemaraleucel和Idecabtagene Vicleucel,适应证均为血液系统肿瘤。

卫生技术评估(health technology assessment, HTA)是指对卫生技术的技术特性、临床安全性、有效性、经济性和社会适应性进行全面系统地评价,为各层次的决策者提供合理选择卫生技术的科学信息和决策依据,对卫生技术的开发、应用、推广与淘汰实行政策干预。当决策者需要在较短的时间内得到循证证据时,则会用到快速HTA^[3]。快速HTA通过系统检索、收集和评价证据,可快速又全面地评估药物的有效性、安全性和经济性,为决策者提供科学、透明的证据支持。近年来,快速HTA已逐渐成为药品等卫生技术综合评价的重要工具。本研究通过快速HTA的方法,对CAR-T治疗B细胞血液恶性肿瘤的有效性、安全性和经济性进行评价,旨在为临床决策提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 文献类型 本研究纳入的文献类型包括国内外发表的CAR-T疗法治疗B细胞血液恶性肿瘤相关的HTA报告、系统评价(SR)/Meta分析和药物经济学研究。纳入文献的语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 本研究的对象为确诊为B细胞血液恶性肿瘤的患者,肿瘤类型包括各种类型的ALL、CLL与B细胞淋巴瘤等。

1.1.3 干预措施 本研究的干预措施为CAR-T疗法。

1.1.4 结局指标 本研究的有效性指标包括总缓解率(ORR)[包含完全缓解率(CR)和部分缓解率(PR)]、总生存率(OS)、无进展生存期(PFS)等;安全性指标包括细

胞因子释放综合征(CRS)发生率、神经毒性发生率、感染发生率、移植物抗宿主病(GVHD)发生率等;经济性指标包括生命年(LY)、质量调整生命年(QALY)、成本-效果、成本-效益、增量成本-效果比(ICER)等。

1.1.5 排除标准 本研究的排除标准包括无全文、研究对象为非B细胞血液恶性肿瘤患者、无结局数据、重复的文献,以及综述、会议摘要、动物实验、基础研究报告等类型的文献。

1.2 文献检索策略

为全面获取有关研究,本研究只以“CAR-T”“chimeric antigen receptor-modified T cells”为检索词检索PubMed、Embase、Cochrane Library等英文数据库,以“CAR-T”“嵌合抗原受体T细胞”为检索词检索中国知网、万方数据库等中文数据库,同时检索国外HTA官方网站[如国际卫生技术评估网络网站(International Network of Agencies for Health Technology Assessment, INAHTA)等]。各数据库检索时限均为建库起至2021年3月20日。

1.3 文献筛选与数据提取

由2位研究者独立筛选文献并提取资料和数据,共同决定纳入的文献。如遇分歧通过讨论或咨询第3位研究者解决。使用预先设计的资料提取表提取资料和数据,提取的内容包括第一作者、发表年限、患者例数、干预措施与结局指标等。

1.4 质量评价

对HTA、快速HTA报告采用INAHTA制定的HTA checklist进行质量评估^[4];对SR/Meta分析采用系统评价评估测量工具A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews(AMSTAR)量表进行质量评价^[5];对经济学研究采用Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards(CHEERS)量表进行质量评价^[6]。

1.5 证据的合成与分析

对纳入的所有文献采用定性描述的方法,汇总纳入研究的结果。

2 结果

2.1 文献筛选流程与结果

初检后获得1 055篇文献,经过剔除重复文献以及阅读标题和摘要进行初筛,得到45篇文献。进一步阅读全文进行复筛,最终纳入12篇文献^[7-18],其中HTA报告2篇^[7-8],SR/Meta分析5篇^[9-13],经济学研究5篇^[14-18]。文献筛选流程及结果见图1。

2.2 纳入文献的基本特征与质量评价结果

纳入HTA报告、SR/Meta分析和经济学研究的基本特征见表1~表3[其中,HTA报告均来自加拿大药品和卫生技术评估中心(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)]。纳入HTA报告的质量评价结果见表4,纳入SR/Meta分析的质量评价结果见表5,纳入经济学研究的质量评价结果见表6。

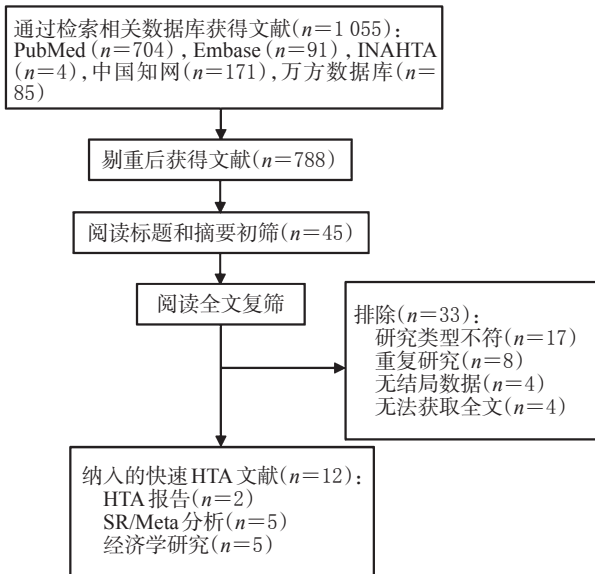


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening procedure

表1 纳入HTA报告的基本特征

Tab 1 General characteristics of included HTA reports

评估机构	国家	发表年份	患者人群	干预措施 vs. 对照措施	患者例数
CADTH ^[7]	加拿大	2019	ALL、DLBCL	Tisa-cel vs. 无	193(ALL), 139(DLBCL)
CADTH ^[8]	加拿大	2019	大B细胞淋巴瘤	Axi-cel vs. 无	108

表2 纳入SR/Meta分析的基本特征

Tab 2 General characteristics of included SR/Meta-analysis

第一作者	发表年份	患者人群	纳入研究数	患者总数	干预措施	评价指标
Grigor ^[9]	2019	B细胞血液恶性肿瘤	42	775	CAR-T疗法	CR, ORR, OS
Cao ^[10]	2019	B细胞淋巴瘤	16	411	CAR-T疗法	ORR
Zheng ^[11]	2020	B细胞淋巴瘤	17	280	CAR-T疗法	ORR, CR
Cao ^[12]	2019	B细胞血液恶性肿瘤	38	665	CAR-T疗法	ORR
Anagnostou ^[13]	2020	ALL	35	953	CAR-T疗法	CR, PFS

表3 纳入经济学研究的基本特征

Tab 3 General characteristics of included economic studies

第一作者	国家(发表年份)	研究角度	模型	患者人群	年限	干预措施 vs. 对照措施
Wakase ^[14]	日本(2021)	公共医疗保健支付者	分区生存模型	R/R ALL	终生	①Tisa-cel vs. Blina ②Tisa-cel vs. Clo-C
Thielen ^[15]	荷兰(2020)	医疗保健和社会	分区生存模型	R/R ALL	终生	①Tisa-cel vs. Clo-M ②Tisa-cel vs. Clo-C ③Tisa-cel vs. Blina
Sarkar ^[16]	美国(2019)	第三方支付者	微观模拟模型	R/R ALL	终生	CAR-T疗法 vs. 标准疗法
Whittington ^[17]	美国(2019)	公共和商业支付方	5种不同生存模式	R/R DLBCL	终生	Axi-cel vs. 化疗
Ribera ^[18]	西班牙(2020)	国民保健服务	分区生存模型	R/R ALL	终生	Tisa-cel vs. 挽救性化疗

注: Blina 为博纳吐单抗; Clo-C 为氯法拉滨+环磷酰胺; Clo-M 为氯法拉滨

Note: Blina is bonatumumab; Clo-c is clofarabine + cyclophosphamide; Clo-M is clofarabine

表4 纳入HTA报告的质量评价结果

Tab 4 Results of quality evaluation of included HTA reports

HTA checklist项目	HTA checklist具体标准	CADTH(2019) ^[7]		CADTH(2019) ^[8]	
		是	否	是	否
基本信息	1.是否提供联系方式,以便获取信息	√		√	
	2.参与人员的岗位信息		√		√
	3.相关利益声明	√		√	
	4.本报告的外部审评文件		√		√
	5.是否包含非专业人员可以读懂的总结	√		√	
HTA的必要性	6.该报告能否解决政策问题		√		√
	7.该报告能否解决研究问题	√		√	
	8.评估的具体范围	√		√	
	9.卫生技术摘要	√		√	
HTA的实施步骤	10.数据源和文献检索策略提供的具体信息:				
	检索策略	√		√	
	数据库	√		√	
	年限范围	√		√	
	语种限制	√		√	
	原始数据	√		√	
	其他资源信息	√		√	
	纳入研究的完整参考文献列表	√		√	
	排除的研究列表	√		√	
	纳入标准	√		√	
	排除标准	√		√	
11.基于被筛选数据的HTA:	数据提取方法	√		√	
	评估方法	√		√	
	数据整合方法	√		√	
	评估结论	√		√	
	背景环境		√		√
	12.法律影响		√		√
	13.经济学分析	√		√	
HTA报告的影响	14.伦理问题	√		√	
	15.社会影响		√		√
	16.其他相关因素		√		√
	17.评估结果的讨论	√		√	
18.明确的评估结果	√		√		
19.未来决策建议	√		√		

注:“√”表示符合此项

Note: “√” indicates in line with this item

表5 纳入SR/Meta分析的质量评价结果

Tab 5 Results of quality evaluation of included SR/Meta-analysis

AMSTAR 条目	Grigor 2019 ^[9]	Cao 2019 ^[10]	Zheng 2020 ^[11]	Cao 2019 ^[12]	Anagnostou 2020 ^[13]
1.是否提供了前期设计方案	√	√	√	√	√
2.研究筛选和资料提取是否具有可重复性	√	√	√	√	√
3.是否实现了广泛全面的文献检索	√	√	√	√	√
4.纳入标准是否已考虑发表情况(如灰色文献)	√	√	√	√	√
5.是否提供了纳入与排除的文献清单	√	√	√	√	√
6.是否提供了纳入研究的特征	√	√	√	√	√
7.是否评价和报道了纳入研究的科学性	√	√	√	√	√
8.纳入研究的科学性是否恰当地运用在结论推导上	√	×	×	√	√
9.纳入研究的结果合成方法是否恰当	√	√	√	√	√
10.是否评估了发表偏倚的可能性	√	√	√	√	√
11.是否报告了相关利益冲突	√	√	×	√	√

注:“√”表示“是”或“符合”;“×”表示“否”或“不符合”

Note: “√” indicates “yes” or “conformance”; “×” indicates “no” or “non-conformance”

表6 纳入经济学研究的质量评价结果

Tab 6 Results of quality evaluation of included economic studies

CHEERS条目	Wakase 2021 ^[4]	Thielen 2020 ^[5]	Sarkar 2019 ^[6]	Whittington 2019 ^[7]	Ribera 2020 ^[8]
1.题目	√	√	√	√	√
2.摘要	√	√	√	√	√
3.背景与目的	√	√	√	√	√
4.目标人群与亚组	√	√	√	√	√
5.机构设置与地理位置	√	√	√	√	√
6.研究视角	√	√	√	√	√
7.对照组	√	√	√	√	√
8.研究时限	√	√	√	√	√
9.贴现率	√	√	√	√	√
10.健康结局选择	√	√	√	√	√
11.有效性指标	√	√	x	x	√
12.基于偏好结局的评估	√	√	√	√	√
13.计算资源消耗和成本	√	√	x	√	√
14.货币单位与价值时点	√	√	√	x	√
15.模型选择	√	√	√	√	√
16.假设	√	√	√	√	√
17.分析方法	√	√	√	√	√
18.研究参数	√	√	√	x	√
19.增量成本与结局	√	√	√	√	√
20.不确定性的说明	√	√	√	√	√
21.异质性的说明	x	x	x	x	x
22.研究的发现、局限、适用性及现有情况描述	√	x	√	√	√
23.资金来源	√	√	√	√	√
24.利益冲突	√	√	√	√	√

注：“√”表示报道了此条目；“x”表示未报道此条目

Note: “√” means this item has been reported; “x” means this item has not been reported

2.3 有效性评价

经分类整理合并、去除重复研究后,纳入SR/Meta分析中以ALL为研究对象的研究共计58项、以CLL为研究对象的研究共计12项、以B细胞淋巴瘤为研究对象的研究共计31项。

2.3.1 CAR-T疗法治疗ALL的有效性 对于ALL患者,纳入有效性评价的文献包括1篇HTA报告^[7]、3篇SR/Meta分析^[9,12-13]。其中2篇结果显示,CAR-T疗法治疗ALL的ORR在63.5%以上^[7,12];另有1篇结果显示,其治疗ALL的CR为77.1%(95%CI:62.8%~87.1%)^[9]。

2篇SR/Meta分析针对患者年龄、T细胞来源进行了亚组分析^[9,13]。从患者年龄分组来看,文献结果均认为CAR-T疗法在治疗成人和儿童患者时的ORR比较,差异无统计学意义;而在T细胞来源方面,两者分析结果则有分歧:Grigor等^[9]认为不同来源的T细胞对CR影响的差异无统计学意义,而Anagnostou等^[13]则认为自体T细胞来源患者的CR(83.0%,95%CI:78.5%~86.5%)优于异体T细胞来源患者(55.0%,95%CI:30.6%~79.0%)。

在其他治疗指标方面,1篇SR/Meta分析报道了患者OS为5%~88%^[9];1篇SR/Meta分析通过亚组分析报

道了患者PFS的情况^[13]。结果表明,不同年龄组、不同共刺激结构、不同T细胞来源的患者在1年内的PFS比较,差异均无统计学意义。

2.3.2 CAR-T疗法治疗CLL的有效性 2篇SR/Meta分析报道了CAR-T疗法治疗CLL的有效性^[9,12]。结果显示,CAR-T疗法治疗CLL的ORR为70.0%(95%CI:53.0%~80.0%)、CR为25.5%(95%CI:13.9%~42.1%);CLL患者采用CAR-T疗法的ORR与ALL患者相当,而CR指标较ALL患者差。

2.3.3 CAR-T疗法治疗B细胞淋巴瘤的有效性 对于CAR-T疗法治疗B细胞淋巴瘤的有效性,4篇SR/Meta分析结果显示CAR-T疗法治疗B细胞淋巴瘤的ORR维持在44.4%以上^[9-12],最佳可达71.0%(95%CI:67.0%~76.0%)。Zheng等^[11]针对疾病类型进行了亚组分析,结果显示在B细胞淋巴瘤治疗中,CAR-T疗法用于DLBCL患者的ORR为61%(95%CI:37%~86%)、CR为43%(95%CI:21%~66%),均高于非DLBCL患者的ORR(55%,95%CI:28%~82%)和CR(39%,95%CI:16%~62%)。

2.4 安全性评价

纳入研究中共有6篇涉及CAR-T疗法治疗B细胞淋巴瘤的安全性评价^[7-10,12-13],其中4篇为SR/Meta分析^[9-10,12-13]、2篇为HTA报告^[7-8]。

2.4.1 CRS 6篇文献报道了CRS的发生率,结果均在20%以上^[7-10,12-13]。其中1篇HTA报告显示,发生CRS的患者中,CRS为3/4级的患者占比超过50%^[7];同时Zheng等^[11]采用Mantel-Haenszel随机效应模型的综合分析结果显示,CAR-T疗法治疗期间患者出现3/4级CRS的可能性增加。

但是,对于CRS发生的影响因素目前尚无定论。2篇SR/Meta分析结果显示,不同癌症类型、不同共刺激域、不同年龄或不同试验阶段患者的CRS发生率比较,差异均无统计学意义;通过使用白细胞介素2(IL-2)和淋巴细胞清除以减少CRS的发生时,IL-2使用量和淋巴细胞清除量与CRS发生率也未见明显相关性^[9,13]。

2.4.2 神经毒性 对于神经毒性的发生率,各项研究报道的结果有所不同。1篇SR/Meta分析结果显示,9%的患者在CAR-T疗法治疗中发生了神经毒性^[11];但更多研究认为,有近1/3或以上的患者在接受CAR-T疗法期间可能发生神经毒性^[8-9,13]。

1篇HTA报告和1篇SR/Meta分析结果显示,患者出现3/4级神经毒性的可能性较高,其中儿童发生神经毒性的比例高于成人,使用自体细胞治疗的患者发生3/4级神经毒性的比例高于使用同种异体细胞治疗的患者^[8,13]。

2.4.3 感染 感染同样是CAR-T疗法治疗过程中常见的不良反应之一,纳入的2篇HTA报告和1篇SR/Meta

分析显示,患者感染的发生率为12.2%~33.3%^[7-9]。

2.4.4 GVHD 仅1篇纳入的SR/Meta分析对GVHD进行了报告,结果显示患者治疗后GVHD的发生率为23.4%(95%CI:8.6%~49.8%)^[9]。

2.5 经济性研究

本研究纳入经济性研究共5篇^[14-18],均为国外研究,主要分布在美国、日本、荷兰等发达国家。其中有4篇针对Tisa-cel进行了不同视角、不同地区的经济性评估^[14-16,18],剩余1篇对Axi-cel进行了评估^[17]。

4篇研究评价了Tisa-cel在治疗R/R ALL患者中的成本-效益,结果纳入的研究均认为Tisa-cel具有成本-效益优势^[14-16,18];Wakase等^[14]从日本公共医疗保健支付者的角度,运用分区生存模型模拟了R/R ALL患者接受Tisa-cel和其他常规治疗在整个生命周期内的成本-效果。结果显示,与Clo-C、Blina等方案相比,Tisa-cel折算后的LY分别增加了10.6年和9.3年,相应的QALY分别增加了9.5年和8.5年;Tisa-cel、Blina和Clo-C方案的治疗总成本分别为40 276 340、22 976 259、14 986 473日元。荷兰学者Thielen等^[15]的研究结果显示,从医疗保健角度来看,与Clo-M、Clo-C和Blina方案相比,Tisa-cel的ICER分别为27 443、28 611、23 229欧元/QALY;从社会角度来看,ICER分别增至30 767、31 996、26 120欧元/QALY,在荷兰设定的ICER范围中处于较低的水平^[19]。Sarkar等^[16]认为,在CAR-T疗法的成本-效益分析中,基础分析结果对患者的长期生存率、CRR以及治疗后患者的健康效用这些假设较为敏感:当1年生存率低于57.8%,或CRR低于56.2%,或治疗后患者的健康效用下降到0.66以下时,CAR-T疗法就被认为不具有成本-效益优势。

唯一的1项对Axi-cel的研究从长期和短期角度对其成本-效益进行了评价^[17]。结果显示,在短期治疗的情况下,接受Axi-cel治疗的患者比接受化疗的患者平均多获得0.48 LY和0.34 QALY;而在长期治疗中,5种生存模型下接受Axi-cel治疗的患者获得的LY比化疗患者多1.89~5.82年、QALY多1.52~4.90年;从公共付款人角度来看,长期治疗的ICER比短期治疗少665 700~814 200美元/QALY。

3 讨论

CAR-T疗法作为一种新型的免疫治疗方法,已经在不少国家和地区开展了大量的临床试验。目前的研究结果证明,CAR-T疗法在治疗R/R B细胞血液恶性肿瘤方面有显著的疗效。但是由于缺乏合适的对照组,目前CAR-T疗法的临床试验均为单臂试验,尚无随机对照研究,纳入研究的病例无法保证对变量的控制,导致论证强度不足。同时,由于CAR-T产品上市时间较短,已获批的产品治疗范围不尽相同,无法形成不同产品间的有

效性和安全性对比。因此,该产品尚需要更多高质量的证据来验证其有效性。

在安全性方面,CAR-T疗法治疗过程中CRS、神经毒性、感染等不良反应的发生率均较高;但上述不良反应多处于较低等级,只要及时采取干预措施,一般不会危及患者生命。目前,国际和国内的血液学界都已针对CAR-T疗法的不良反应制定了相关诊治处理意见和指南:在临床治疗中多采用控制CAR-T输注量、注射中和性抗体等方法来减轻不良反应。但这些措施能否有效地减轻或控制、治疗相关不良反应,还需要更多的临床数据进一步证实。

本研究纳入的5篇经济性研究均为发达国家的研究,对于ICER阈值的选取,发达国家通常已有确定的范围,而发展中国家则通常采用3倍(或者更低)人均国内生产总值(GDP)。两者间数值差异较为明显,且以1~3倍人均GDP作为药物经济学阈值是以整个社会愿意把全部收益都投入到医疗卫生领域为假设条件,这严重高估了可支出的实际额度^[20],更拉大了这一差距。尽管本研究结果中CAR-T产品表现出了经济性,但其高昂的价格使得个人及医保部门依然无法轻易负担。目前荷兰、加拿大等国家要求CAR-T产品在进入医保前进行降价^[21];部分欧洲国家则采用管理准入协议的方式来应对CAR-T产品的医保负担,如英国和法国采用了证据发展报销(coverage with evidence development, CED)协议,德国和瑞典采用了绩效关联报销(performance related reimbursement, PLR)协议^[22]。

本研究的局限性包括:(1)由于是快速HTA,本研究在一定程度上可能存在偏倚,如CAR-T产品的有效性和安全性完全采纳已发表的HTA报告和SR/Meta分析的评价结果,可能存在未公开发表的阴性结果和一些最新的研究数据没有被纳入的情况;(2)受到费用、技术等因素的限制,目前已有的CAR-T产品的临床试验结果有限,导致本文纳入的SR/Meta分析研究中有部分临床试验被重复纳入;(3)药物经济学的分析均来自国外研究结果,由于各个国家发展情况不同,其中涉及的药品价格、住院费用和护理成本等因素均与我国实际情况有所差异,因此国外的药物经济学分析结果对于我国的参考价值有限。

目前,我国关于CAR-T疗法的药物经济学评价尚未形成完整的质量体系,结局指标制定方面的标准也不尽统一;且CAR-T作为新的肿瘤治疗产品,进入我国市场的时间也十分短暂。未来CAR-T产品如何定价、治疗效果和治疗效益如何评价,均有待进一步研究。

参考文献

- [1] 姚超,钱程. CAR-T细胞在肿瘤治疗中的机遇与挑战[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2017,24(1):6-11.
- [2] 朱芳明,蔡晓晴,崔畅,等. 通用型嵌合抗原受体T细胞的

- 研究现状及进展[J].中国新药杂志,2021,30(13):1192-1199.
- [3] 唐惠林,门鹏,翟所迪.药物快速卫生技术评估方法及应用[J].临床药物治疗杂志,2016,14(2):1-4.
- [4] HAILEY D. Toward transparency in health technology assessment: a checklist for HTA reports[J]. *Int J Technol Assess Health Care*, 2003, 19(1): 1-7.
- [5] SHEA B J, GRIMSHAW J M, WELLS G A, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2007, 15(7): 10.
- [6] HUSEREAU D, DRUMMOND M, PETROU S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement[J]. *Value Health*, 2013, 16(2): e1-e5.
- [7] Canada CADTH. Tisagenlecleucel for acute lymphoblastic leukemia and diffuse large B-cell lymphoma: clinical report[EB/OL]. (2019-01-15) [2021-03-25]. https://cadth.ca/sites/default/files/pdf/car-t/op0538-tisagenlecleucel-clinical-report_jan2019.pdf.
- [8] Canada CADTH. Axicabtagene ciloleucel for large B-cell lymphoma: clinical report [EB/OL]. (2019-08-15) [2021-03-25]. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/car-t/ct0002-clinical-report-redacted.pdf>.
- [9] GRIGOR E, FERGUSON D, KEKRE N, et al. Risks and benefits of chimeric antigen receptor T-Cell (CAR-T) therapy in cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Transfus Med Rev*, 2019, 33(2): 98-110.
- [10] CAO G, LEI L, ZHU X. Efficiency and safety of autologous chimeric antigen receptor T-cells therapy used for patients with lymphoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(42): e17506.
- [11] ZHENG X H, ZHANG X Y, DONG Q Q, et al. Efficacy and safety of chimeric antigen receptor-T cells in the treatment of B cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(1): 74-85.
- [12] CAO J X, GAO W J, YOU J, et al. The efficacy of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies[J]. *Cytotherapy*, 2019, 21(7): 769-781.
- [13] ANAGNOSTOU T, RIAZ I, HASHMI S, et al. Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in acute lymphocytic leukaemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(11): e816-e826.
- [14] WAKASE S, TESHIMA T, ZHANG J, et al. Cost-effectiveness analysis of Tisagenlecleucel for the treatment of pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia in Japan[J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(3): 241.
- [15] THIELEN F, DONGEN-LEUNIS A, ARONS A, et al. Cost-effectiveness of anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: a societal view[J]. *Eur J Haematol*, 2020, 105(2): 203-215.
- [16] SARKAR R, GLOUDE N, SCHIFF D, et al. Cost-effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(7): 719-726.
- [17] WHITTINGTON M, MCQUEEN R, OLLENDORF D, et al. Long-term survival and cost-effectiveness associated with Axicabtagene Ciloleucel vs chemotherapy for treatment of B-cell lymphoma[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(2): e190035.
- [18] RIBERA S, DE ANDRÉS SALDAÑA A, GARCÍA-MUÑOZ N, et al. Cost-effectiveness analysis of Tisagenlecleucel in the treatment of relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults in Spain[J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2020, 12: 253-264.
- [19] 宗欣,孙利华.从多国视角看成本效果阈值的应用现状[J].中国药事,2011,25(8):768-771.
- [20] 叶子平,马佳,刘抚瑶,等.以1~3倍人均GDP作为药物经济学阈值的文献溯源及概念分析[J].中国卫生经济,2020,39(5):72-75.
- [21] 代展菁,常峰,黄严琴,等.嵌合抗原受体T细胞免疫疗法治疗2种血液恶性肿瘤药物经济学的系统评价[J].中国新药杂志,2021,30(4):377-384.
- [22] 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.

(收稿日期:2021-06-29 修回日期:2021-10-13)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅