

加拿大创新药医保准入临床价值评估研究[△]

盛天翊^{1,2*}, 蒋蓉^{1,2}, 邵蓉^{1,2#} (1. 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; 2. 国家药品监督管理局药品监管创新与评价重点实验室, 南京 211198)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2024)24-2972-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2024.24.02



摘要 目的 介绍加拿大创新药医保准入临床价值评估模式,为完善我国创新药临床价值评估体系提供参考。方法 从评估主体、评估流程、评估维度、评估结果及应用4个方面对加拿大创新药医保准入临床价值评估体系进行梳理,并以贝林妥安单抗的医保准入临床价值评估过程为例进行深入分析,同时对我国完善相关工作提出建议。结果与结论 加拿大设置独立的临床价值评估机构加拿大卫生技术评估局承担对创新药的卫生技术评估,以患者需求为导向建立了创新药医保准入临床价值评估体系,审评程序包括意见审查和专家评估等阶段,并将药品按是否为肿瘤药设置了不同的评价维度。其评估依据充分、过程透明,评估结果包括了报销、附条件报销、附期限报销和不报销4种,兼顾了疗效与可及性的平衡。建议我国可从建立创新药临床价值评估专门机构、提高政策预期的清晰度、完善患者获益评估指标、增设药品特殊报销路径4个方面完善创新药医保准入临床价值评估体系。

关键词 创新药;临床价值;医保准入;加拿大

Clinical value assessment of innovative drugs in Canada's health insurance access

SHENG Tianyi^{1,2}, JIANG Rong^{1,2}, SHAO Rong^{1,2} (1. The Research Center of National Drug Policy & Ecosystem, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. NMPA Key Laboratory for Drug Regulatory Innovation and Evaluation, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To introduce the clinical value assessment model for innovative drugs in Canada's health insurance access, providing a reference for improving the clinical value assessment system for innovative drugs in China. **METHODS** The clinical value assessment system for innovative drugs in Canada's health insurance access was organized from four aspects: the assessment body, the assessment process, the assessment dimensions, and the application of assessment results. A deep analysis was also conducted with the clinical value assessment of health insurance access for blinatumomab as an example. Then the suggestions were proposed for the improvement of relevant work in China. **RESULTS & CONCLUSIONS** Canada has established an independent clinical value assessment agency, the Canadian Agency for Drug and Technologies in Health (CADTH), which is responsible for the health technology assessment of innovative drugs. The health insurance access to clinical value assessment system for innovative drugs is built with patient needs as the guide, and the review process includes stages such as opinion review and expert assessment. Different evaluation dimensions are set for oncology and non-oncology drugs, and the assessment is based on sufficient evidence and a transparent process. The assessment results include four types: reimbursement, conditional reimbursement, time-limited reimbursement, and non-reimbursement, balancing efficacy and accessibility. It is suggested that China should strengthen the clinical value assessment system for innovative drugs in health insurance access from four aspects: establishing a specialized institution for the clinical value assessment of innovative drugs, increasing the clarity of policy expectations, including patient benefit assessment indicators, and adding special reimbursement pathways for drugs.

KEYWORDS innovative drugs; clinical value; health insurance access; Canada

创新药的临床价值评估体系直接影响药品的医保准入结果,进而对企业研发积极性、患者用药可及性产生影响。因此,如何科学地制定创新药临床价值评估体系,是各国医保部门普遍关注的问题。我国近年着力完

善创新药医保准入政策,已经形成了以临床价值为导向的常态化医保准入管理机制,但是在创新药的临床价值评估方面仍有完善空间。

加拿大对于创新药的临床价值评估体系相对完善,其借助独立的卫生技术评估机构,已在药品的医保准入过程中构建了完整的证据评审与决策实践互动链条^[1],临床价值评估便是其中的重要环节之一。目前,加拿大已在临床价值评估的维度选择、流程制定、结果公开等

[△] 基金项目 国家自然科学基金青年科学基金项目(No.72304280)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向:医药政策与法规。E-mail: 13913986700@163.com

通信作者 教授,博士生导师。研究方向:医药政策与法规、药事管理、药品监管。电话:025-86185287。E-mail: shaorong118@163.com

方面均积累了相当丰富的经验。本文基于医保准入视角,对加拿大创新药临床价值评估模式进行了研究,以期完善我国创新药临床价值评估体系提供建议。

1 加拿大创新药临床价值评估体系

1.1 加拿大医保管理体系概述

加拿大由联邦政府卫生部及各省省级政府卫生部对医保工作实行一体化管理,地方政府在国家立法确定的“普及性、统一性、可及性、流动性、公共管理”5项原则下,独立开展省内药品报销工作。一旦有药品经卫生部批准上市,加拿大的公共药品计划和癌症机构必须决定该药品是否有资格获得医保报销。

在创新药的医保准入方面,加拿大于1989年成立加拿大卫生技术评估局(Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH),在国家层面承担对创新药的卫生技术评估。CADTH依靠专家团队,通过科学、明确的医保报销审评程序,对创新药(包括新药和新适应证、新组合物、新剂型、非生物复合药物)的临床价值进行评估,得出是否报销的结论,供各省拟订药品计划时参考。

1.2 加拿大创新药医保准入临床价值评估流程与内容

1.2.1 评估主体

CADTH在创新药临床价值的评估中会考虑多维度利益相关方的意见,申请人、患者团体、医生团体的意见均会影响评估结果。其中,申请人负责提供药品临床价值相关的证明材料;患者团体为待审查药品的使用者,负责提供患者群体对于待审查药品的治疗经验和期望;医生团体负责提供对于待审查药品所针对的适应证及临床试验方面的专业知识。CADTH则负责综合以上主体提供的意见,形成临床报告。

在CADTH主导的卫生技术评估中,肿瘤药品的卫生技术评估由CADTH委托泛加拿大肿瘤药物审查专家委员会(pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee, pERC)开展,其他药品则由加拿大药物专家委员会(Canadian Drug Expert Committee, CDEC)负责开展,两者(以下统称“专家委员会”)的评审建议最终均由CADTH审查后公开发布^[2]。

1.2.2 评估流程

CADTH完整的医保报销审评程序包括申请前阶段、申请阶段、意见审查阶段、专家评估阶段和实施阶段^[3]。其中,与临床价值评估相关的主要涉及意见审查阶段和专家评估阶段。

在意见审查阶段,申请人向CADTH提交材料,由CADTH对药品是否属于创新药进行资格审查,并于每周四通过官网统一发布通知,征询患者团体和医生团体的意见。对于患者团体的评估重点为待审查药品在真实世界中的实际治疗效果以及临床需求;对于医生团体

的评估重点为临床试验结果指标与药品疗效之间的相关性,以及对应疾病的诊断与管理,为确定待审查药品的治疗地位提供依据。患者团体和医生团体通常需在35个工作日内提交意见反馈。CADTH对申请人提供的材料、患者团体和医生团体的意见进行审查,并撰写临床报告递交专家委员会,临床报告中将如实纳入申请人、患者团体和医生团体的意见,确保专家委员会对各项评估内容都具有充分的评估依据。

在专家评估阶段,专家委员会召开委员会会议,根据CADTH递交的临床报告对药品展开临床价值评估。通常,附加临床收益评估具有“一票否决权”,即只有当待审查药品具有附加治疗收益或与参照药品相当的治疗收益时,才会进一步评价其经济性,否则无论其经济性如何,均不建议获得医保报销^[4]。专家委员会在会议结束后的8~10个工作日内形成评估结果,CADTH会将该评估结果通知利益相关方并在得到其反馈意见后(必要时可进行复议)向社会发布最终评估结果。最终评估结果包括报销、附条件报销、附期限报销和不报销4种。

1.2.3 评估维度

(1) 抗肿瘤药:抗肿瘤药品的临床价值评估由CADTH委托pERC开展,评估方法以证据为基础,证据要能反映医学和科学知识、当前的临床实践、经济学、伦理考虑以及对患者和公众的影响^[5]。pERC公布的评估框架包括总体临床获益、患者价值观匹配、成本-效益、应用于卫生系统的可行性等4个评估维度。其中,后2个维度侧重评估药品的经济性,本文暂不讨论。在前2个侧重评估药品临床价值的维度中,总体临床获益维度主要用来衡量使用待审查药品诊断或控制癌症相关病症,或解决癌症护理相关问题(如癌症骨转移后发生的骨骼相关事件)所带来的净健康效益,包括有效性、安全性、疾病负担、临床需求共4项子维度;患者价值观匹配维度用来衡量待审查药品与患者价值观的匹配程度,包括待审查药品临床试验受试者所认为的使用该药品对健康的实际影响,以及患者对该药品的态度等内容(表1)。

表1 抗肿瘤创新药临床价值评估维度框架

评估维度	信息来源	子维度	评估内容
总体临床获益	临床报告	有效性	与其他药物和非药物替代品相比,待审查药品对健康的潜在影响,包括影响的程度、方向和不确定性等。通常用相关的患者结果(如死亡率、发病率、生活质量)来衡量
		安全性	与其他药物和非药物替代品相比,待审查药品相关不良事件的发生率和严重程度
		疾病负担	发病率、流行率或其他对于公众疾病负担的衡量标准
患者价值观匹配	患者团体的意见	临床需求	是否具有替代药品
		患者价值观	患者希望的药品使用方式(针对哪些适应证或作为几线疗法使用时可报销)、药品对患者的实际影响

(2)其他药品:其他创新药由CADTH委托CDEC开展临床价值评估。虽然CDEC尚未公布明确的评估框架,但从CADTH公布的审评报告来看,CDEC主要从疾病背景、药品疗效2个维度评估药品临床价值。其中,疾病背景主要对药品的适应证和现有疗法进行评估,评估内容包括疾病的发生机制、患者数量、临床需求等;药品疗效主要对药品的有效性、安全性和治疗经验进行评估,评估内容包括临床试验测量指标、不良事件的发生率、患者生活质量和患者感受等(表2)。

表2 其他药品临床价值评估维度框架

评估维度	信息来源	子维度	评估内容
疾病背景	医生团体的意见	适应证	疾病的发生机制、对患者的影响、患者数量
		现有疗法	临床现有治疗方式、现有治疗方式的缺陷、临床需求
药品疗效	临床试验数据	有效性	各临床试验测量指标(根据适应证特点衡量不同的指标)、患者生活质量
		安全性(耐药性)	不良事件的发生率、副作用的减少情况
	患者团体的意见	治疗经验	与现有疗法相比,待审查药品的治疗优势;基于患者感受的治疗效果

1.2.4 评估结果及应用

如前所述,CADTH最终的建议结果包括报销、附条件报销、附期限报销和不报销4种。获“报销”建议的药品通常兼具较好的临床价值和经济性;获“不报销”的药品临床价值通常不及参照药品;获“附条件报销”的药品通常具有一定的附加临床价值,但是往往由于价格较高而导致其在经济性方面不被接受。值得一提的是,CADTH在2023年9月28日为附条件批准上市的药品设置“附期限报销”作为专门报销途径,旨在帮助加拿大重症、罕见或衰弱性疾病患者更早获得有前景的新疗法,以满足他们尚未得到满足的治疗需求^[6]。“附期限报销”要求待审查药品为附条件批准上市,并具有可在3年内完成的Ⅲ期临床研究方案。由于附条件批准上市的药品疗效存在较大不确定性,申请人需要承诺到期(即Ⅲ期临床试验完成后的270个自然日之内)再次接受医保报销审评^[7]。CADTH创新药医保准入不同评估结果的认定方式和报销限制见表3。

CADTH药品临床价值评估的结果通过官网公示,公众可方便、快捷地获得相应报告。本研究统计发现,以《报销审评程序》最初版发布日期为基线日期(2020年9月30日),截至2024年6月24日,经CADTH审评并得出报销结果的药品共277个(以商品名计,下同)。其中,获报销资格的药品1个,不予报销的药品39个,附条件报销的药品236个,附期限报销的药品1个。

附条件报销的236个药品中,所附条件包括启动报销条件、终止报销条件、续约条件、处方开具条件和价格管理条件等,同一药品可以附加多项条件。236个药品中有抗肿瘤药103个,抗肿瘤药所附条件均包括处方开具条件或价格管理条件,附启动、终止、续约条件的抗肿瘤药分别占82%、62%和36%。处方开具条件通常指药

表3 CADTH创新药医保准入不同评估结果的认定方式和报销限制

认定结果	认定方式(与参照药品相比)			报销限制
	治疗收益	经济性	适用药品	
报销	相当或附加	可接受		无
附条件报销	亚组内相当或附加	亚组内可接受		亚组内报销
	相当	可接受		实施与参照药品相同的报销形式
附期限报销	相当或附加	不可接受		降价
	不确定性较大,但与危害之间的平衡可接受	不可接受		降价
			同时满足下列条件: 1.附条件批准上市; 2.具有Ⅲ期临床试验研究方案,预期可以提供强有力的证据且完成日期距本次评估专家委员会会议日期不超过3年; 3.申请人作出到期接受重新评估的承诺	报销具有时间限制,最终报销建议取决于重新评估的结果
			不开展评估	不报销
不报销	不及参照药品	不开展评估		不报销

注:相当或附加是指,与一个或多个合适的参照药品相比,待审查药品显示出相当的或增加的临床获益,或可接受的成本或成本-效益;不及是指,与一个或多个合适的参照药品相比,待审查药品没有显示出类似的临床获益,或显示出更差的临床结果或显著的临床危害。

品需要凭借医生处方购买和报销,价格管理条件则通常要求药品降价,平均价格建议降幅为65%。

仅有的1个附期限报销药品是治疗淋巴瘤的艾可瑞妥单抗。该药于2023年12月获批附条件上市,报销结论发布于2024年5月31日,CADTH认为与参照药品相比,该药可以改善患者的生存率,但是考虑到证据的不确定较大,故给出了附期限报销建议^[8]。

2 加拿大创新药医保准入临床价值评估案例

贝林妥欧单抗由安进公司(Amgen Inc.)研发,是全球首个且到目前为止唯一一个靶向作用于CD19和CD3的细胞衔接分子^[9],于2016年3月17日在加拿大获批作为罕用药用于急性淋巴细胞白血病的治疗^[10]。

2.1 评估过程

2015年8月24日,安进公司向CADTH提交医保准入申请,申请将贝林妥欧单抗在急性淋巴细胞白血病适应证内报销。经患者团体和医生团体审查后,pERC于2016年1月21日召开专家委员会会议,在2月4日形成意见草案,4月1日由CADTH发布最终评估结果^[11]。需要说明的是,CADTH可以接受正在等待上市许可的药品报销申请,但是其评估结果在申请人获得上市许可之后才会发布。

2.2 评估结果

总体来说,pERC认为,虽然贝林妥欧单抗的临床证据存在很大的不确定性,但是其可以填补临床空白,因此最终评估结果为附条件报销,所附条件为大幅降价。根据2021年加拿大专利药价格审评委员会发布的年度报告,贝林妥欧单抗在加拿大的售价已经接近国际中位

价,可以认为其已达到大幅降价的要求^[12]。

在总体临床获益方面,pERC对贝林妥欧单抗在急性淋巴细胞白血病适应证方面的临床获益进行了评估。在有效性方面,II期单臂临床试验结果显示,贝林妥欧单抗治疗2个周期后,患者在完全缓解或完全缓解伴部分计数恢复(complete remission or complete remission with partial hematological recovery, CR/CRh)、总生存期(overall survival, OS)及无复发生存期(relapse-free survival, RFS)方面均具有显著改善。在安全性方面,分别有38%、30%的患者发生了3、4级不良事件,15%的患者甚至发生了5级不良事件,毒性较大。基于有效性、安全性数据,pERC认为贝林妥欧单抗与现有的化疗方法相比具有净临床获益,但是结果不确定较大,建议仅适用于一线治疗失败的患者。在疾病负担方面,由于目前贝林妥欧单抗疗效不确定性很大,纳入报销后极有可能带来资源浪费,并且其对护理资源的占用程度也很高,因此pERC认为,贝林妥欧单抗报销后的管理和监测难度都很大。但在临床需求方面,考虑到对于首次接受联合化疗抢救后复发的患者或不符合异基因造血干细胞移植条件的患者,暂无有效治疗方法,因此该药存在较大的临床需求。

在患者价值观匹配方面,虽然pERC认为该药的目标人群为既往接受过至少二线系统治疗的患者,但是患者团体认为对于经过一线治疗后复发的患者,其也可以作为一种额外的治疗选择,希望有更多的治疗选择来延缓疾病进展。

贝林妥欧单抗在加拿大医保准入过程中的评估结果及结论见表4。

表4 贝林妥欧单抗在加拿大医保准入过程中的评估结果及结论

评估维度	子维度	评估结果	评估结论
总体临床获益	有效性	前2个治疗周期在CR/CRh、OS、RFS方面具有显著改善	结果:附条件报销; 条件:大幅降价
	安全性	毒性很大	
	疾病负担	报销后的管理和监测难度都很大	
	临床需求	临床需求较大	
患者价值观匹配	患者价值观	希望有更多治疗选择,延缓疾病进程	

贝林妥欧单抗在申请医保准入时提供的临床试验数据所表现出来的有效性、安全性均不太理想,报销后的管理和监测难度也很大。但是急性淋巴细胞白血病为罕见病,在加拿大暂无有效疗法,该药临床需求较大。此外,患者认为需要更多的治疗选择来延缓病程,为匹配患者价值观,专家委员会最终给出附条件报销结论,但是考虑到医生团体的观点,加拿大将报销对象限定为至少接受二线系统治疗后失败且身体情况尚可的患者,并以大幅降价为条件进行报销。可见,创新药品的临床需求、医生团体的意见以及患者团体的价值观均在不同程度上明确影响着加拿大医保准入的评估结果。

3 完善我国创新药医保准入临床价值评估工作的建议

在创新药医保准入过程中,加拿大医保主管部门CADTH委托专门的卫生技术评估机构进行创新药的临床价值评估,专业程度较高。其评估流程、评估维度以及评估结果均于官网公示,信息透明度较高。对于患者团队和医生团队的意见纳入,以及“附期限报销”途径的设置,充分体现出CADTH临床价值评估对于真实世界中患者需求的考量,使得加拿大医保制度向着提高药品可及性和可负担性的方向发展。

基于以上对于加拿大创新药医保准入临床价值评估体系的梳理,本文为完善我国相关体系提出以下建议:

3.1 建立专门机构,提升评估专业性

目前,我国的医保准入谈判虽然已建立专家库,但是评估前临时组建的专家团队难以对所有待审查药品的临床价值进行精准把握。加拿大在创新药的临床价值评估方面则委托专家委员会开展,专家委员会以药品的卫生技术评估为主要工作内容,专门服务于创新药的医保准入,专业性较强。建议我国可设立针对创新药临床价值评估的专门机构,主要从事药品的卫生技术评估研究,作为创新药医保准入过程中评估指南形成的主要咨询单位和临床价值评估的主要执行单位,结合患者需求、临床需求、行业需求,对创新药的临床价值做出科学、专业的考量。

3.2 适当公开评估结果,提高政策预期的清晰度

目前,我国对于单个药品临床价值的评估结论尚未对企业及社会相关团体公开,加之公开的工作方案中未明确细化指标,仅有几大评估维度可供参考,故企业对政策的预期不够清晰,难以在药品开发早期及申报材料准备过程中兼顾药品的有效性及市场需求。建议我国在医保等部门的官网中明确评估药品价值的框架及各个维度的具体定义,对于创新药临床价值的评估结果也建议医保部门主动公开或依申请公开,在结果层面给予企业适当指导,帮助企业按照政策导向准备申报材料,提高新药、好药进入医保的成功率。

3.3 以患者为中心,完善临床获益评估维度和指标体系

本文通过对加拿大创新药临床价值评估维度的梳理,结合CADTH对于贝林妥欧单抗的评估过程和结论可知,加拿大在对创新药临床价值展开评估时充分考虑了患者价值观,并将其作为很重要的指标影响着评估结论,使评估结论有效服务于患者。建议我国可将药品在患者维度的影响,如对患者需求、生活质量和生理功能的改善等,纳入临床价值的评估维度与指标体系,充分体现“以患者为中心”的医保遴选原则。同时,可在评估过程中酌情引入患者团体的意见作为参考,适当考虑患

者价值观,以在一定程度上反映该药品在真实世界的
需求与临床疗效,使医保报销更加贴近患者、临床和社会。

3.4 探索设置药品报销特殊途径,兼顾特殊群体需要

近年来,随着我国药品上市审评审批制度的完善,很多抗肿瘤药以及罕用药通过单臂试验获得附条件上市资格。为兼顾医保报销的经济性和患者用药的可行性与可负担性,建议我国考虑探索建立特殊报销途径,如附条件或附期限报销程序。对于附条件上市的药品,如果申请人做出继续开展临床研究且研究完成后接受再评估的承诺,则可以考虑予其通过特殊途径报销。对于经特殊途径报销的药品,应要求企业做好风险监测和控制工作,并限期完善相关数据,包括但不限于Ⅲ期临床试验研究数据、真实世界研究数据等以证明其临床疗效达到预期,所附期限可由企业与医保部门协商决定(上市审评报告中具有明确期限的不超过该期限)。到期后由医保相关部门对该药品的临床试验结果、真实世界临床用药数据、患者报告等显示的药品临床价值进行再评估。对于相关数据不完善、临床价值明显达不到预期或经济性明显不可接受的药品,应终止其医保报销资格。

4 结语

科学、全面、透明的创新药医保准入临床价值评估体系有利于在“保基本”的原则下,促进有效性更高、安全性更优的创新药进入医保目录。加拿大设置独立的临床价值评估机构,以患者需求为导向建立了创新药医保准入临床价值评估体系,评估依据充分、过程透明度较高;同时,其专门设置附条件批准上市药品报销途径,兼顾了疗效与可及性的平衡。我国有关部门可立足我国国情,参考加拿大的实践经验,在提升评估专业性、提高政策可预期性、纳入患者获益相关评估维度和指标、探索建立药品报销特殊途径等方面,有针对性地完善我国创新药医保准入临床价值评估体系。

参考文献

[1] 马勇,刘梦娜,艾丹丹,等.加拿大卫生技术评估助力医保药品准入的启示[J].中国医疗保险,2022(6):125-127. MA Y, LIU M N, AI D D, et al. Enlightenment of HTA-driven drug access to medical insurance in Canada[J]. China Health Insur, 2022(6):125-127.

[2] Canada's Drug and Health Technology Agency. Canadian Drug Expert Committee (CDEC) [EB/OL]. (2024-01-11) [2024-06-26]. <https://www.cadth.ca/canadian-drug-expert-committee-cdec>.

[3] Canada's Drug and Health Technology Agency. Reim-

bursement reviews process in brief[EB/OL]. (2020-10-29) [2024-06-26]. <https://www.cadth.ca/cadth-reimbursement-reviews-process-brief>.

[4] 孔繁翠.创新药价值评估的国际经验比较及启示[J].中国卫生政策研究,2022,15(6):17-23. KONG F C. Comparison of international experience and enlightenment in the value assessment of innovative drugs [J]. Chin J Health Policy, 2022, 15(6):17-23.

[5] Canada's Drug and Health Technology Agency. The pCODR Expert Review Committee (pERC) [EB/OL]. (2023-11-07) [2024-06-26]. <https://www.cadth.ca/pcodr-expert-review-committee-perc-0>.

[6] Canada's Drug and Health Technology Agency. Our time-limited recommendation category aims to support earlier access to promising drugs[EB/OL]. (2023-09-28) [2024-06-26]. <https://www.cadth.ca/news/cadths-time-limited-recommendation-category-aims-support-earlier-access-promising-drugs>.

[7] Canada's Drug and Health Technology Agency. Frequently asked questions; time-limited recommendations [EB/OL]. (2023-09-28) [2024-06-26]. <https://www.cadth.ca/frequently-asked-questions-time-limited-recommendations>.

[8] Canada's Drug and Health Technology Agency. Epcoritamab[EB/OL]. (2024-05-31) [2024-06-26]. <https://www.cda-amc.ca/epcoritamab>.

[9] 李雪源,郭文璟,冯四洲. Blinatumomab 治疗急性B淋巴细胞白血病的最新研究进展[J].中国肿瘤临床,2023,50(22):1159-1163. LI X Y, GUO W J, FENG S Z. Research progress in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia with blinatumomab[J]. Chin J Clin Oncol, 2023, 50(22):1159-1163.

[10] Government of Canada. Product information[EB/OL]. (2024-08-14) [2024-10-13]. <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info?lang=eng&code=93642>.

[11] Canada's Drug and Health Technology Agency. Blinatumomab (Blinicyto) for Ph-ALL[EB/OL]. (2016-04-18) [2024-06-26]. <https://www.cda-amc.ca/blinatumomab-blinicyto-ph-all>.

[12] Government of Canada. Annual report 2021[EB/OL]. (2023-06-06) [2024-06-26]. <https://www.canada.ca/en/patented-medicine-prices-review/services/annual-reports/annual-report-2021.html>.

(收稿日期:2024-05-21 修回日期:2024-10-27)

(编辑:孙冰)