

CAR-T产品医保准入风险分担协议的国际经验及启示[△]

李伟^{1,2*}, 覃胡莉¹, 丁锦希^{1,2#}, 李佳明¹, 夏启瑞¹ (1. 中国药科大学国际医药商学院, 南京 211198; 2. 中国药科大学医药市场准入政策研究中心, 南京 211198)

中图分类号 R956;F840.684 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2021)24-2957-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2021.24.03



摘要 目的:借鉴国外已上市嵌合抗原受体T淋巴细胞(CAR-T)产品在医保准入中签订风险分担协议的经验,为我国医保部门的相关决策提供参考。方法:以目前已上市的CAR-T产品在英国、法国、意大利、德国等4个样本国家的9份风险分担协议为样本,从协议类型、监测指标、数据收集方式、协议周期、支付条件和支付方式等6个维度剖析CAR-T产品医保支付的国际经验,并为该类产品在我国的医保准入提出建议。结果与结论:4个样本国家普遍与医药企业签订了医保准入风险分担协议(包括经济导向协议和疗效导向协议),通过使用数据收集系统或临床研究数据来收集患者个体的疾病进展、无进展生存期等指标数据,从而监测CAR-T产品的疗效与安全性;根据不同协议类型,确定协议周期与支付条件,通过使用“医保先行支付”和“医药企业垫付”2种方式并结合“分期付款”来进行风险控制。解决“疗效不确定性”所带来的医保基金风险是CAR-T产品准入的核心问题,引入风险分担协议可能是解决这一问题的途径,而科学设计风险分担协议的各要素则是确保协议可操作的前提条件。

关键词 嵌合抗原受体T淋巴细胞产品;医保准入;风险分担协议;国际经验;启示

Inspiration from International Experience on Risk Sharing Agreements of Medical Insurance Access for CAR-T Products

LI Wei^{1,2}, QIN Huli¹, DING Jinxi^{1,2}, LI Jiaming¹, XIA Qirui¹ (1. School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Center for Pharmaceutical Market Access Policy Research, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To learn from the experience of foreign listed chimeric antigen receptor T lymphocyte (CAR-T) products in signing risk sharing agreements in medical insurance access, so as to provide references for relevant decisions of medical insurance departments in China. METHODS: Taking 9 risk sharing agreements of CAR-T products marketed in the United Kingdom, France, Italy and Germany as samples, the international experience of medical insurance payment of CAR-T products were analyzed from six dimensions, such as agreement types, monitoring indicators, data collection methods, agreement periods, payment conditions and payment methods. Some suggestions were put forward for the medical insurance access of these products in China. RESULTS & CONCLUSIONS: Four sample countries generally signed risk sharing agreements of medical insurance access (financial agreement and performance-based agreement) with pharmaceutical enterprises; the indicators such as progressive disease and progression-free survival were collected by using data collection system or clinical research data, so as to monitor the efficacy and safety of CAR-T products. The agreement periods and payment conditions were determined according to different agreement types; “medical insurance advance payment” or “pharmaceutical enterprise advance payment” combined with “staged payments” were adopted for risk control. Solving the risk of medical insurance funds caused by “efficacy uncertainty” is the core issue of CAR-T product access. The induction of risk sharing agreements may be the way to solve this problem, and the scientific design of the various elements of risk sharing agreements is a prerequisite to ensure that the agreement is operational.

KEYWORDS Chimeric antigen receptor T lymphocyte products; Medical insurance access; Risk sharing agreements; International experience; Inspiration

[△] 基金项目:江苏省教育厅2019年度高校哲学社会科学一般项目(No.2019SJA0063);中国药科大学“双一流”科技创新团队项目(No.CPU2018GY41)

* 讲师,博士研究生。研究方向:医药市场准入与医疗保障政策。E-mail:cpuliwei@163.com

通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:医药政策法规、医药市场准入与药物经济学。电话:025-86185287。E-mail:13605152326@163.com

嵌合抗原受体T淋巴细胞(chimeric antigen receptor T lymphocyte, CAR-T)疗法是一种全新的针对患者基因缺陷的个体化细胞免疫治疗方法。在2012年美国宾夕法尼亚大学的一项临床试验中,1例5岁的急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL)患儿首次尝试了CAR-T疗法,其体内的肿瘤细胞经CAR-T治疗后彻底消失,并且无癌生存超过9年^[1]。根据Clinical-

Trials 官网显示, CAR-T 作为抗肿瘤治疗领域的研发前沿, 截至 2021 年 6 月 23 日, 其在全球处于临床试验阶段的相关产品已有 629 款, 且已有 5 款产品——Kymriah、Yescarta、Tecartus、Breyanzi、Abecma 获批上市^[2]。

作为一种新型的抗肿瘤治疗方法, CAR-T 产品在血液系统肿瘤治疗领域展现了突破性的治疗效果, 以成人和儿童 ALL 为例, CAR-T 产品的临床研究显示其完全缓解率高达 93%^[3-4]。而且, 除治疗血液系统肿瘤外, 现有的 CAR-T 产品也非常有望被应用于胃肠道癌、皮肤癌等十多种实体肿瘤的治疗领域^[5]。

然而, 伴随 CAR-T 产品疗效显著的是治疗费用高昂和免疫相关不良反应发生率高这两个难题: 一方面, 已上市的 CAR-T 产品市场价格较高, 以在美国上市的 Yescarta 和 Kymriah 等产品为例, 其单价高达 37 万~47 万美元^[6-7], 折合人民币 238 万~302 万元(以 2021 年 6 月 23 日汇率计算, 1 美元=6.43 元人民币); 另一方面, 接受 CAR-T 产品治疗后的患者细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)的发生率高达 74%~100%^[8], 发生 CRS 的患者常表现出发热、低血压、缺氧等症状, 严重时可累及多器官系统, 甚至死亡。

因此, 许多国家的医保决策部门在对 CAR-T 产品进行“是否纳入医保补偿”的决策过程中, 普遍使用了基于风险分担的协议支付(risk sharing agreements, RSAs)方式以提升 CAR-T 产品的可及性, 并降低医保基金的支出风险^[9]。2021 年 6 月 23 日, 我国首个 CAR-T 产品——阿基仑赛注射液经国家药品监督管理局批准上市。此类产品在我国上市后如何进行医保补偿将成为社会公众、医疗机构、医药企业与医保决策部门共同关心的问题。本文采用回顾性研究的方法, 分析已上市 CAR-T 产品在部分国家或地区医保准入的风险分担协议, 从协议类型、监测指标、数据收集方式、协议周期、支付条件和支付方式等 6 个维度剖析 CAR-T 产品医保支付的国际经验, 以期为我国医保部门的相关决策提供参考。

1 资料与方法

1.1 样本来源

截至 2021 年 6 月 23 日, 全球 5 款上市 CAR-T 产品中仅有 Yescarta 在我国上市; 同时, 各国药品上市审批部门

对 CAR-T 产品的批准适应证及批准上市时间各有不同, 因此本文仅统计了美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)对 CAR-T 产品的批准适应证与批准上市时间。已获批上市的 CAR-T 产品情况如表 1 所示。

为系统了解 5 款上市 CAR-T 产品在不同国家纳入医保支付的情况, 本文按照国际上普遍划分的国家医疗保险模式、社会医疗保险模式、商业医疗保险模式和储蓄医疗保险模式等 4 种典型的医疗保险模式^[10], 拟选取英国、意大利、加拿大、日本、法国、德国、美国、新加坡等 8 个代表性国家进行分析。笔者通过检索 Semantic Scholar 数据库及美国 FDA、欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)等官方网站发现, Breyanzi 和 Abecma 由于上市时间较晚, 且仅在美国上市准入, 加之美国商业保险公司的协议不公开、公共医疗保险主管机构尚未实施协议支付^[11], 因此本文暂排除这 2 个产品及美国的相关信息; 另外, 由于日本、新加坡尚未就 CAR-T 产品的医保准入签署相关协议, 加拿大对于协议类型和协议内容均保密^[12], 故本文也将这 3 个国家排除。最终, 本文纳入了 Kymriah、Yescarta、Tecartus 等 3 个产品在英国、法国、德国、意大利等 4 个样本国家的 9 份协议进行分析, 具体内容如表 2 所示。

1.2 分析方法

本文利用 Excel 2013 软件建立了上述 9 份协议的基本信息库和核心要素库, 从协议类型、监测指标、数据收集方式、协议周期、支付条件和支付方式等 6 个维度进行分析。其中, 协议类型系指医保部门与医药企业达成的风险分担协议类型, 分为经济导向协议和疗效导向协议 2 种。具体来说, 经济导向协议指医保药品支付标准与经济效益/财政预算相联系, 医药企业提供一定的折扣/返利来控制医保药品的实际支出, 主要有简单折扣(simple discount, SD)和量价协议(price-volume agreement, PVA)2 种方式; 疗效导向协议则是医保部门根据真实世界的疗效证据来决定是否给付以及如何给付, 对药品实际疗效进行监测以提高医保决策的科学性, 国际上通行的分类包括基于证据发展的报销协议(coverage with evidence development, CED)、基于结果付款(payment by re-

表 1 已获批上市的 CAR-T 产品情况

Tab 1 The information of CAR-T products approved for marketing

商品名(通用名)	FDA 批准适应证	FDA 批准时间	已上市国家/地区
Kymriah(tisagenlecleucel)	(1) 儿童或年龄小于 25 岁成人的难治或复发性急性 B 淋巴瘤(母)细胞白血病(B-acute lymphoblastic leukemia, B-ALL) (2) 先前接受过 2 次及以上次数系统治疗的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤的成人患者, 包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)、继发性滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)的 DLBCL、高级别 B 细胞淋巴瘤	2017-08-30 2018-05-02	美国、欧盟、日本、澳大利亚、新加坡、加拿大等
Yescarta(axicabtagene ciloleucel, 阿基仑赛注射液)	对其他疗法无响应或者接受过至少 2 种治疗方案后复发的特定类型大 B 细胞淋巴瘤成人患者, 包括 DLBCL、转化型 FL、原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤	2017-10-18	美国、欧盟、加拿大、日本、中国等
Tecartus(brexucabtagene autoleucel)	复发/难治性套细胞淋巴瘤的成人患者	2020-07-24	美国、欧盟、加拿大等
Breyanzi(lisocabtagene maraleucel)	经过 2 次或 2 次以上全身治疗的复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤的成人患者, 包括未另作说明的 DLBCL(包括惰性淋巴瘤引起的 DLBCL)、高级别 B 细胞淋巴瘤、原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤和 3B 级 FL	2021-02-05	美国
Abecma(idecabtagene vicleucel)	经过 4 种或多种治疗方案(包括免疫调节剂、蛋白酶抑制剂和抗 CD38 单抗抗体)的复发或难治性多发性骨髓瘤的成人患者	2021-03-26	美国

表2 样本国家CAR-T产品的医保准入协议

Tab 2 The agreements of medical insurance access signed for CAR-T products in sample countries

协议国家	产品	签订机构	数据来源
英国	Kymriah, Yescarta, Tecartus	英国国家卫生和临床技术优化研究所(National Institute of Health and Clinical Excellence, NICE)、英国国民健康服务体系(National Health Service, NHS)	https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=ta ; https://www.england.nhs.uk/publication/national-cancer-drugs-fund-list ; https://www.nice.org.uk/guidance/ta567 ; https://www.nice.org.uk/guidance/ta559 ; https://www.nice.org.uk/guidance/ta677
法国	Kymriah, Yescarta	法国国家卫生管理局(Haute Autorité de Santé, HAS)	https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah_ldgcb_pic_ins_avis3_ctl7238.pdf ; https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/yescarta_pic_ins_avis3_ctl7214.pdf ; https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20016689.2020.1715536
意大利	Kymriah, Yescarta	意大利药品监管机构(Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA)	https://www.aifa.gov.it/ricerca?q=MEA ; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33847163/ ; https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20016689.2020.1715536
德国	Kymriah, Yescarta	德国医疗保险基金会(GKV-Spitzenverband)	https://www.gkv-spitzenverband.de/ ; https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33847163/ ; https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20016689.2020.1715536

sults, PbR)和附条件的连续治疗(conditional treatment continuation, CTC)3种^[13]。样本协议的分析维度及含义如表3所示。

表3 样本协议的分析维度及含义

Tab 3 Analysis dimensions and meanings of sample agreements

维度	分类	子类	含义
协议类型	经济导向协议	SD	医药企业通过折扣或返利的方式将部分费用返还给医保部门,以降低药品的实际费用支出
		PVA	医保部门与医药企业针对药品的预期销量,协商约定阈值上限作为“风险划分点”,当实际销量超过上限时,双方按照约定分担超出部分的费用
	疗效导向协议	CED	医保部门对患者治疗时的费用进行先行支付,后根据疗效评估决定医药企业是否退款(针对个体)或是否继续纳入医保支付(针对群体)
		PbR	医保部门与医药企业预先设定疗效预期标准,根据是否达到此标准而决定是否支付以及支付多少
		CTC	医保部门仅对达到预先设定的疗效预期标准的患者继续支付;对未达到疗效预期标准的患者,医药企业提供的产品需免费或打折
监测指标			用来监测风险发生的指标,主要包括临床终点指标、替代终点指标等
数据收集方式			监测指标数据的收集方式,主要包括临床研究数据和数据收集系统
协议周期			医药企业与医保部门约定的协议有效时间
支付条件			医保在何种情况下进行支付或者继续支付
支付方式			医保如何支付,包括医药企业垫付、医保先支付医药企业再退款等

2 结果与分析

2.1 协议类型

本文对4个样本国家CAR-T产品的9份医保支付协议的类型进行分析发现,所有样本国家均使用了疗效导向协议;同时,部分国家(如英国)在疗效导向协议的基础上还叠加使用了经济导向协议,具体内容如表4所示。

2.1.1 样本国家普遍使用疗效导向协议 4个样本国家中,法国、意大利、德国和英国在对CAR-T医保准入时,均签订了疗效导向协议^[9]。其中,法国和英国均签订了针对群体的CED,根据较长时间的临床数据收集,定期重新评估CAR-T产品能否被继续纳入医保支付以及是否需要调整支付标准;德国和意大利则签订了针对个体的疗效导向协议,但两者在医保支付的方式上有所不

表4 样本国家CAR-T产品的医保协议类型

Tab 4 Types of medical insurance agreements signed for CAR-T products in sample countries

协议类型	样本国家	具体类型	协议内容
经济导向协议+疗效导向协议	英国	SD+CED(群体)	医保部门先就产品与医药企业约定折扣价格以及超支分担比例;后根据关键性试验的长期随访数据以及真实世界数据,重新评估报销状态和支付标准
疗效导向协议	法国	CED(群体)	医保部门根据关键性试验的长期随访数据以及真实世界数据,重新评估报销标准
	意大利	CTC(个体)	医保部门按患者疗效是否达到要求分期付款
	德国	PbR(个体)	医药企业根据患者疗效结果向医保部门返款

同,前者采取“医保先行支付,根据疗效评估结果决定医药企业是否需要返款”,后者则采取“医药企业先行垫付,医保根据疗效评估结果决定是否支付”。

2.1.2 部分国家在疗效导向协议基础上叠加经济导向协议 4个样本国家中,英国采取了附加经济导向协议的疗效导向协议对CAR-T产品进行医保支付。Kymriah、Yescart和Tecartus在被纳入英国医保支付范围时,均是通过癌症药物基金会(Cancer Drugs Fund, CDF)与医药企业签订管理给付协议(managed access agreement, MAA)后进行支付。MAA包含经济导向协议和CED两大部分:一方面,CAR-T产品在纳入CDF管理时会在标价基础上进行SD(具体折扣保密);另一方面,企业与CDF签订CED,对收集数据的类型、方式、时限及患者限制等进行详细规定,将收集到的数据作为MAA协议到期后汇总审评的依据,并根据汇总审评的结果判断是否继续对CAR-T产品进行医保支付。

2.2 监测指标

监测指标指医保部门在风险分担协议中约定用来监测CAR-T产品在真实世界中疗效的临床指标,一般包括临床终点指标、替代终点指标及其他指标等。样本协议的监测指标如表5所示。

2.2.1 临床终点指标是判断CAR-T产品疗效的“金标准” 考虑到风险分担协议主要针对的是CAR-T产品在真实世界的疗效,因此9份样本协议均把人群或个体的临床终点指标作为判断CAR-T产品疗效的“金标准”,包括基于人群的OS和基于个体的患者存活状态等指标。

表5 样本协议的监测指标

Tab 5 Monitoring indicators in sample agreements

样本国家	产品	临床终点指标	替代终点指标	其他指标
英国	Kymriah, Yescarta, Tecartus	总生存时间(overall survival, OS)	无进展生存时间(progression-free survival, PFS)	需静脉注射免疫球蛋白的患者比例
法国	Kymriah, Yescarta	患者存活	缓解状态、疾病进展 (progressive disease, PD)	不良反应/事件
意大利	Kymriah, Yescarta	患者存活	PD	-
德国	Kymriah, Yescarta	患者存活	-	-

注：“-”表示未有此项

Note:“-”means not reported

2.2.2 辅以替代终点指标是确保协议可操作的重要条件 由于临床终点指标随访期较长、数据收集成本较高,因此大多数样本国家以PD、PFS等替代终点指标辅以不良反应/事件等其他指标来监测CAR-T产品在实际使用过程中的有效性及安全性,但暂无国家对CAR-T产品的风险监测指标阈值进行披露。

以法国为例,为解决Kymriah和Yescarta的疗效及安全性等不确定性问题,法国透明委员会(Transparency Committee, TC)决定以法国淋巴瘤学术研究组织(Lymphoma Academic Research Organization, LYSARC)的数据平台为依托^[14],分别在患者使用CAR-T产品后的第28天、第100天、第6个月以及6个月之后的每个月记录1次患者的生存状态、缓解状态、PD和不良反应/事件^[15]。

2.3 数据收集方式

数据收集方式是指监测指标的收集方式,主要包括临床研究数据和专门的数据收集系统^[16],具体内容如表6所示。

表6 样本国家的数据收集方式

Tab 6 Data collection methods in sample countries

样本国家	数据收集方式	网址链接
英国	系统性抗肿瘤治疗(systemic anti-cancer therapy, SACT)数据集	http://www.chemodataset.nhs.uk/home
法国	LYSARC的数据平台	-
意大利	意大利AIFA监测记录处(monitoring registries)	https://www.aifa.gov.it/registri-farmacisottoposti-a-monitoraggio
德国	ELIANA(Kymriah)和ZUMA-1(Yescarta)2个临床试验5年内的随访数据	-

注：“-”表示未有此项

Note:“-”means not reported

2.3.1 建立专门的临床数据收集系统 为收集CAR-T等创新药物的临床数据,证明其临床有效性及安全性等,英国和意大利建立了专门的临床数据收集平台。其中,英国的SACT数据集属于英国公共卫生部(Public Health England, PHE),是英国国家癌症登记和分析服务(national cancer registration and analysis service, NCRAS)数据集之一;意大利AIFA监测记录处于2006年建立,将意大利国内包括CAR-T产品在内的所有协议药物都纳入其中管理。

2.3.2 利用临床研究数据 为节省单独建立数据收集系统的成本,样本国家同样也会使用临床试验的随访数

据作为数据来源,如德国,在实施Kymriah和Yescarta等2个产品疗效导向协议的过程中,其临床数据的来源即是2个大型临床试验5年内的随访数据。

2.4 协议周期

协议周期是指医药企业与医保部门约定的协议有效时间;针对CED而言,协议周期是指协议中约定的“需要再评价”的时间。样本国家CAR-T产品的协议周期如表7所示。

表7 样本国家CAR-T产品的协议周期

Tab 7 Agreement periods for CAR-T products in sample countries

样本国家	协议类型	Kymriah	Yescarta	Tecartus
英国	CED	4年	3年	未披露
法国	CED	5年	5年	-
意大利	CTC	18个月	18个月	-
德国	PbR	1年	2年	-

注：“-”表示未有此项

Note:“-”means not reported

2.4.1 CAR-T产品品种对协议周期的长短影响较小

样本国家对本国上市的CAR-T产品并未按照不同的产品确定差异明显的协议周期,如法国与意大利对Kymriah和Yescarta采用了相同的协议周期,英国与德国对上述2个产品的协议周期也较为相近;但是对于Tecartus,英国并未披露其协议周期。

2.4.2 协议周期的确定主要考虑协议类型 样本国家在设计CAR-T产品协议周期时主要考虑的是签署协议的类型。具体而言,签订基于人群的CED的协议周期普遍长于基于个体的CTC或PbR的协议周期。这可能与不同协议的实施目的的相关:对于英国、法国签订的CED,其目的是通过较长观测时间内收集的真实世界数据来判断CAR-T产品是否可以继续被纳入医保支付,侧重于对医保“长期风险”的控制,故协议周期较长;对于德国签订的PbR和意大利签订的CTC,其目的是根据单例患者使用CAR-T产品是否有效来判断医保是否当期支付,侧重于对医保“短期风险”的控制^[17]。

2.5 支付条件

支付条件是指医保部门在对监测指标进行评估后,约定的继续医保支付或决定是否支付的条件。样本国家CAR-T产品约定的支付条件如表8所示。

对于在英国、法国签订协议的CAR-T产品,医保部门决定“是否继续支付”或“是否调降支付标准”的条件并非为某一个具体指标或数值,而是根据CAR-T产品到期后的评估结果来确定的。如,英国NHS对于3个CAR-T产品都约定协议到期后需要与临床标准治疗方案进行OS、寿命延长期等临床指标的比较^[18]。对于签订PbR或CTC的德国与意大利,支付条件则相对比较简单,即约定“患者个体是否存活”作为医保是否支付的条件。

表8 样本国家CAR-T产品的支付条件

Tab 8 Payment conditions for CAR-T products in sample countries

样本国家	产品	支付条件
英国	Kymriah, Yescarta, Tecartus	明确到期后根据成本-效益重新评估的结果, 确定是否继续支付或者调整支付标准
法国	Kymriah, Yescarta	明确到期后根据成本-效益重新评估的结果, 确定是否继续支付或者调整支付标准
德国	Kymriah, Yescarta	患者在约定期限(具体时间保密)内继续存活
意大利	Kymriah, Yescarta	治疗后分3次分别评估“是否存活”“是否存活且疾病无进展”, 分20%, 40%, 40%支付费用

2.6 支付方式

支付方式是指医保部门如何就CAR-T产品的费用与医药企业进行分担的方式。9份样本协议中, CAR-T的支付方式主要分为2种, 如图1所示。

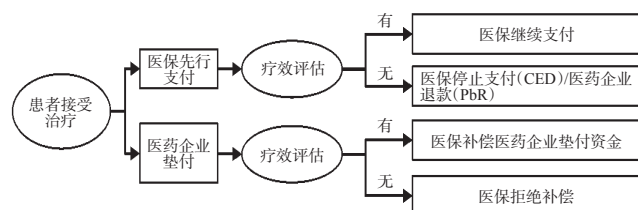


图1 样本协议中CAR-T产品的支付方式

Fig 1 Payment methods of CAR-T products in sample agreements

2.6.1 “医保先行支付”的方式较为普遍 4个样本国家中, 英国、法国和德国均采用“医保先行支付”的方式, 根据疗效评估的结果再决定医保是否继续支付; 如果疗效评估未达到约定标准, 医药企业需要退款或者将产品退出医保补偿范围。仅有意大利根据CTC采取“医药企业垫付”的方式, 在医药企业先行垫付的基础上, 医保部门根据疗效评估的结果决定是否支付; 如果疗效评估未达到约定标准, 医保部门则拒绝支付医药企业已经垫付的资金。

2.6.2 结合CAR-T产品特点, 引入“分期付款”模式 在“医药企业垫付”方式的基础上, 结合CAR-T产品属于一次性治疗、费用瞬时性高昂的特点, 意大利还对CAR-T产品采用了“分期付款”模式。所谓“分期付款”是指医保部门在观察期限内设置2个及以上评估节点, 在每个评估节点判断CAR-T产品的实际疗效是否达到协议的约定阈值, 若达标则补偿医药企业一定比例的垫付费用, 当所有评估节点均达标后, 医药企业才能获得完整补偿(图2)。目前, 在意大利获得医保准入的2个CAR-T产品均采用了这一支付方式。

3 对我国的启示

3.1 解决“疗效不确定性”带来的医保基金风险是CAR-T产品准入的核心问题

国家医疗保障局《基本医疗保险用药管理暂行办法》中明确纳入国家药品目录的药品需要“符合临床必

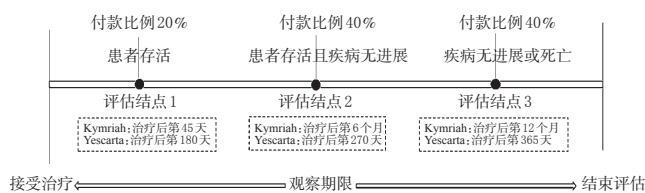


图2 意大利对Kymriah和Yescarta的支付方式

Fig 2 Payment methods used for Kymriah and Yescarta in Italy

需、安全有效、价格合理等基本条件”^[19]。对于创新药物而言, 医保部门在进行准入决策时最为关心的要素是“临床价值”。基于前文的分析, 4个样本国家在对CAR-T产品的医保准入决策中都考虑了其“疗效不确定性”可能会给医保基金支出带来的风险, 因此通过风险分担协议的方式对风险进行控制。随着CAR-T产品在我国上市, 如何在医保决策中解决“疗效不确定性”带来的医保基金风险是CAR-T产品准入的核心问题。

3.2 引入风险分担协议可能是解决上述核心问题的途径

自2017年起, 我国基本医疗保险就逐步建立了“创新药物谈判准入”制度, 创新药物通过医保谈判降价准入基本医疗保险有效地提高了参保人对此类药物的可及性。然而, 通过近几年的医保谈判准入过程可以发现, 价格较高的创新药物医保准入的难度较大^[20]。

因此, 对于治疗费用高昂且存在“疗效不确定性”的CAR-T产品, 可在我国现有医保准入机制中考虑引入风险分担协议, 此举可能是解决此类产品医保准入的途径。采用风险分担协议的医保准入, 一方面可以降低基金支出的风险, 是提高医保治理水平的重要探索; 另一方面可以增大此类创新药物纳入基本医疗保险支付范围的可能性, 解决患者的临床需求。

3.3 科学设计风险分担协议的各要素是确保协议可操作的前提条件

风险分担协议的实施需要对协议各要素进行科学设计, 如监测指标如何选取、数据如何收集、协议周期如何确定以及采取何种支付方式, 这些具体问题都需要考虑证据支撑与成本管理, 只有解决了这些问题, 才能确保风险分担协议在我国具有可操作性。

以数据如何收集为例, 由于我国目前尚未建立国家层面或区域层面的患者信息登记系统, 临床治疗过程中不同等级的医疗机构可能也存在较为明显的诊疗规范性差异, 所以无法像样本国家那样收集到较为完整、准确的临床数据^[21]。因此, 在CAR-T产品风险分担协议的具体操作过程中, 笔者建议采取循序渐进的思路: 在试点阶段, 可以考虑依托医药企业进行药品上市后的临床研究数据收集, 选择较容易判断的疾病替代终点指标(如PD)进行风险监测; 之后, 随着登记系统和临床治疗规范性的不断完善, 可以考虑建立国家或区域性的数据

收集中心,选择需要监测较长时间的疾病临床终点指标,对所有签订风险分担协议的药品进行数据收集与监测。

综上所述,如何平衡“满足患者临床需求”和“保证基金运行安全”是我国医保治理体系现代化进程中的重要议题。对于CAR-T这类新产品、新技术的医保准入,医保部门需要在充分了解产品临床价值的基础上,考虑借鉴国际上一些有益的医保治理办法(如风险分担协议等),基于充分、完整、高质量的决策证据,科学设计其医保准入模式,从而提高临床治疗药物的可及性。

参考文献

- [1] 王立群. CAR-T和免疫细胞肿瘤治疗[J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(4): 540-548.
- [2] Echemi. The world's fifth CAR-T therapy was approved by the FDA for marketing, targeting BCMA[EB/OL]. (2021-04-14)[2021-09-09]. https://topic.echemi.com/a/the-worlds-fifth-car-t-therapy-was-approved-by-the-fda-for-marketing-targeting-bcma_148559.html.
- [3] TURTLE C J, HANAFI L A, BERGER C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4⁺:CD8⁺ composition in adult B cell ALL patients[J]. J Clin Invest, 2016, 126(6): 2123-2138.
- [4] GARDNER R A, FINNEY O, ANNESLEY C, et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR-T cells of defined formulation and dose in children and young adults[J]. Blood, 2017, 129(25): 3322-3331.
- [5] MORENOCORTES E F, STEIN C K, LENGKEDIAZ P A, et al. Chimeric antigen receptor T cell therapy pipeline at a glance: a retrospective and systematic analysis from Clinical Trials.gov[J]. Blood, 2019, 134 (Supplement_1): 5629.
- [6] What is the cost of Kymriah? [EB/OL]. (2021-05-21)[2021-11-16]. <https://www.drugs.com/medical-answers/cost-kymriah-3331548/>.
- [7] JACOB B. Gilead's second act in cell therapy gets its first approval[EB/OL]. (2020-07-24)[2021-11-16]. <https://www.biopharmadive.com/news/gileads-second-act-in-cell-therapy-gets-its-first-approval/582295/>.
- [8] MAUS M V, ALEXANDER S, BISHOP M R, et al. Society for immunotherapy of cancer (SITC) clinical practice guideline on immune effector cell-related adverse events[J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e001511.
- [9] 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 Mark Access Health Policy, 2020, 8(1): 1715536.
- [10] 谢锦浩. 社会网络对我国居民商业性医疗保险支出的影响: 基于CFPS2018的实证分析[D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [11] Centers for Medicare & Medicaid Services. National Coverage Determination (NCD) for chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy: 110.24[EB/OL]. (2021-02-16)[2021-05-04]. <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/ncd-details.aspx?ncdid=374&bc=CAAAAAAAAAA>.
- [12] Channel NewsAsia. "Breakthrough" therapy for the most common type of leukaemia among children approved in Singapore[EB/OL]. (2021-04-24)[2021-08-24]. <https://www.ncis.com.sg/About-NCIS/Pages/Newsroom.aspx>.
- [13] WENZL M, CHAPMAN S. Performance-based managed entry agreements for new medicines in OECD countries and EU member states: how they work and possible improvements going forward[EB/OL]. (2019-11-19)[2021-05-04]. https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/performance-based-managed-entry-agreements-for-new-medicines-in-oecd-countries-and-eu-member-states_6e5e4c0f-en.
- [14] Observatoire du Médicament des Dispositifs Médicaux et de L'Innovation Thérapeutique (Omedit) Ile de France. Yescarta[EB/OL]. (2019-11-04)[2021-05-04]. [http://www.omedit-idf.fr/medicaments-princeps/yescarta/\[Ref list\]](http://www.omedit-idf.fr/medicaments-princeps/yescarta/[Ref list]).
- [15] Agence Technique de L'Information Sur L'Hospitalisation. Campagne tarifaire 2019-nouveaux recueils-traitements de type CAR-T cells[EB/OL]. (2019-10-23)[2021-08-23]. https://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/3595/notice_technique_atih-371-6-2019_car-t-cells.pdf.
- [16] 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.
- [17] VREMAN R A, BROEKHOFF T F, LEUFKENS H G, et al. Application of managed entry agreements for innovative therapies in different settings and combinations: a feasibility analysis[J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(22): 8309.
- [18] National Institute for Health Research. Summary of issues to consider to inform the creation of the target product profiles and hypothetical data sets[EB/OL]. (2017-02-01)[2021-06-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424722/>.
- [19] 国家医疗保障局. 基本医疗保险用药管理暂行办法[S/OL]. (2020-07-30)[2021-11-23]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-08/04/content_5532409.htm.
- [20] 李伟, 施慧, 丁锦希, 等. 英国癌症药物基金补偿品种的特征分析及启示[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(14): 1379-1384.
- [21] 李伟, 施慧, 丁锦希, 等. 英国癌症药物基金的疗效风险分担协议分析[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(17): 1559-1564. (收稿日期: 2021-06-27 修回日期: 2021-11-16)

(编辑: 胡晓霖)