

尼洛替尼与达沙替尼二线治疗慢性髓性白血病的成本效用分析

马玲¹⁾, 赵燕鸿²⁾, 刘佳¹⁾, 屠文莲¹⁾

(1)云南省第一人民医院/昆明理工大学附属医院/云南省临床药学中心临床药学, 云南昆明 650032; 2)昆明医科大学药学院, 云南昆明 650500)

[摘要] **目的** 评估费城染色体阳性慢性髓性白血病慢性期(Ph+CML-CP)患者中对伊马替尼耐药或不耐受的二线尼洛替尼与达沙替尼的成本效果。**方法** 建立状态转移马尔可夫(Markov)模型进行成本效用分析, 模型包括4种健康状态: 慢性期(CP), 加速期(AP), 急变期(BP)和死亡。尼洛替尼与达沙替尼治疗的无进展生存率, 疾病进展发生率, 总生存率等有关临床参数来源于既往发表的研究和专家意见, 健康状态效用值来源于文献。通过Treeage软件以增量成本效果比(ICER)作为评价指标, 对尼洛替尼和达沙替尼2个方案的总产出和总成本进行评价, 并通过单变量、概率敏感性分析评估模型稳定性。**结果** 与选用达沙替尼治疗相比, 选用尼洛替尼治疗的ICER为182487.71元·QALY⁻¹, 低于3倍2021年全国人均GDP。敏感性分析显示主要的影响参数有贴现率, 达沙替尼价格和尼洛替尼价格, 模型结果稳定。**结论** 选用尼洛替尼相对达沙替尼用于对伊马替尼耐药或不耐受的Ph+CML-CP患者治疗具有成本效用优势。

[关键词] 尼洛替尼; 达沙替尼; 慢性髓性白血病; 成本效果分析; 二线治疗

[中图分类号] R973 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)04-0092-07

Cost-Effectiveness Analysis of Nilotinib Versus Dasatinib as Second-Line Treatment of Chronic Myeloid Leukemia

MA Ling¹⁾, ZHAO Yanhong²⁾, LIU Jia¹⁾, TU Wenlian¹⁾

(1) Dept. of Clinical Pharmacy, The 1st People's Hospital of Yunnan Province/ The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology/ Clinical pharmacy Center of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650032; 2) School of Pharmaceutical Sciences, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the cost-effectiveness of nilotinib versus dasatinib in the second-line treatment of Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase. **Methods** Establish a Markov model for cost-effectiveness analysis, including four health states: chronic phase (CP), accelerated phase (AP), blast phase (BP), and death. Clinical parameters related to progression-free survival rates, disease progression rates, overall survival rates, etc. for treatment with nilotinib and dasatinib are derived from previously published studies and expert opinions, while health state utility values are sourced from the literature. Using Treeage software, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was used as an evaluation metric to assess the total output and total costs of the two schemes of nilotinib and dasatinib, and model stability is evaluated through univariate and probabilistic sensitivity analyses. **Results** Compared with using dasatinib for treatment, the ICER for using nilotinib treatment is 182487.71 yuan per QALY, which is less than 3 times the national per capita GDP in 2021. Sensitivity analysis showed that the main influencing parameters are the discount rate, dasatinib price, and

[收稿日期] 2023-12-20

[基金项目] 云南省第一人民医院临床医学中心开放基金资助项目(2022LCZXKF-XY02); 云南省临床药学中心建设单位开放课题基金资助项目(2023YJZX-YX02)

[作者简介] 马玲(1988~), 女, 江苏南京人, 药学硕士, 主管药师, 主要从事临床药学研究工作。

[通信作者] 屠文莲, E-mail: tuwenlian18@aliyun.com

nilotinib price, and the model results are stable. **Conclusion** Nilotinib has a cost-utility advantage over dasatinib in the treatment of Ph+CML-CP patients who are resistant or intolerant to imatinib.

[**Key words**] Nilotinib; Dasatinib; Chronic myeloid leukemia; Cost-effectiveness analysis; Second-line treatment

慢性髓性白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)是1种起源于造血干细胞的肿瘤,在我国,该病的发病率约为百万分之3.6,占成人白血病的15%^[1]。大约95%的慢性髓性白血病患者存在9号染色体长臂和22号染色体之间发生相互易位,形成新的染色体,称为费城染色体(Ph)该染色体可产生高活性酪氨酸激酶BCR-ABL蛋白^[2-3],伊马替尼为针对该种酪氨酸激酶的抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI),自该药用于CML以来,已将该疾病从1种致命的恶性血液肿瘤转变为1种可以在门诊治疗的疾病。目前,用TKIs抑制BCR-ABL激酶活性是治疗Ph阳性(Ph+)CML的主要方法^[4],第一代TKI伊马替尼长期以来一直是慢性期(chronic myelocytic leukemia-chronic phase, CML-CP)患者的一线治疗药物^[5-6]。对伊马替尼不耐受或者耐药的患者,可以选用第二代TKIs^[5],如尼洛替尼或达沙替尼等。

目前国内外已有多个研究尼洛替尼和达沙替尼的二线治疗方法的药物经济学评价^[7-11],其中2项基于中国数据进行,但这2项研究纳入数据存在一些缺陷,如达沙替尼和尼洛替尼的疗效证据来源于这些药物各自的研究^[7-8, 12],间接比较存在一些问题如研究人群招募条件差异。本文纳入了尼洛替尼和达沙替尼二线治疗之间直接比较有效性的真实世界研究数据^[13]可以帮助克服先前经济学评价的局限性。除此之外,达沙替尼有品种进入到第五批国家组织药品集中采购目录,药品价格变化大,可能会对之前评价结果产生影响。通过对尼洛替尼和达沙替尼在慢性髓性白血病治疗中的疗效,安全性和经济性3个方面进行分析,希望从中国卫生服务体系角度为CML-CP患者的二线治疗用药选择提供参考依据,指导临床治疗方案的选择。

1 资料与方法

1.1 模型建立

本研究探讨的病种为CML, CML患者生存期长,属于慢性疾病,因此借鉴当前有关的药物经济学研究方法,选择Markov模型进行研究,模型

使用TreeAge Pro 2020版软件构建,以比较尼洛替尼与达沙替尼在对伊马替尼耐药或不耐受的Ph+CML-CP患者中的成本效益。依据《慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020年版)》^[1],《NCCN临床实践指南:慢性髓性白血病(2023, V1)》^[6],结合模型中状态间转移概率的可获得性,本研究模型由4种相互排斥的健康状态组成:慢性期(chronic phase, CP)、加速期(accelerate phase, AP)、急变期(blast phase, BP)和死亡,见图1。本研究根据CML病情特点将单循环周期长度设为3个月(每月30d计),进行15年共60个周期的模拟。

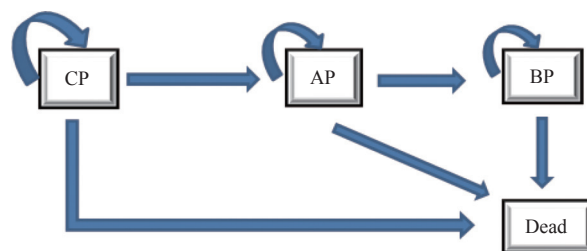


图1 马尔可夫模型

Fig. 1 PMS model structure

1.2 治疗方案

根据药品说明书,临床指南等^[1, 6]CML治疗方案为:慢性期:达沙替尼100 mg qd po,加速期和急变期:达沙替尼70 mg bid po。临床指南^[1]推荐尼洛替尼用于CML一线治疗各时期用量300 mg或400 mg q12 h po,二线治疗各时期时用量400 mg q12 h po。真实世界研究中^[13],二线治疗时45.90%的患者尼洛替尼用量为300 mg q12 h po。ENESTnd研究的超过10 a的随访数据支持使用尼洛替尼300 mg bid po作为CML-CP患者的一线治疗可实现最佳长期预后,对于尼洛替尼在CML二线治疗中采用300 mg q12 h po的用量目前暂无数据支持。因此,本研究尼洛替尼用量设定为400 mg q12 h po,但对真实世界研究中近半数患者使用的300 mg q12 h po用法也进行模拟。

1.3 数据来源

本研究治疗有效性、不良发应发生率及死亡率数据参照已发表的达沙替尼与尼洛替尼用于伊马替尼耐药或不耐受的Ph+CML患者的大样本随

机对照研究或真实世界研究数据^[13-18], 状态转移概率参数见表 1。

表 1 状态转移概率
Tab. 1 Transition probability

| 转移路径 | 达沙替尼 | 尼洛替尼 | 数据来源 |
|-------|--------|--------|---------|
| CP | | | |
| 进展为AP | 0.1466 | 0.1427 | [12] |
| Dead | 0.0110 | 0.0110 | [12] |
| AP | | | |
| 进展为BP | 0.2928 | 0.2928 | [12-15] |
| Dead | 0.0110 | 0.0110 | [12-15] |
| BP | | | |
| Dead | 0.2570 | 0.2530 | [12-15] |

直接成本、间接成本和隐形成本为药物经济学研究中所涉及的成本, 其中直接成本包括药物成本、医疗成本和不良事件(AE)处置成本。本模型仅考虑直接成本。药品价格来源于 2023 年云南省医疗单位网络采购平台药品零售价, 本文达沙替尼和尼洛替尼价格为原研药价格, 达沙替尼有国产药品种类, 价格略低, 见表 2。本文将达沙替尼最高价设为原研药品云南省零售价上调 10%, 最低价设为国产药品云南省零售最低售价; 尼洛替尼最高价设为云南省零售价上调 10%, 参最低价设为云南省零售价下调 25%。

不良反应发生率参考已发表的研究^[12, 15], CML 患者在接受本研究中药物治疗时需要处理的不良反应主要包括粒细胞减少, 贫血, 血小板减少, 本研究考虑以上 3 项 3~4 级不良反应处理的成本, 达沙替尼治疗中 3~4 级血液不良不良反应发生率为 50.84%, 尼洛替尼为 35.29%。

本研究的检查成本参考《中国慢性髓性白血

病诊疗监测规范 2021》^[1]制定, 包括全血细胞计数和外周血分类检查, 这 2 项检查从治疗开始每周 1 次至完全血液学反应, 后每 3 个月 1 次; 细胞遗传学监测骨髓细胞遗传学分析、荧光原位杂交, 该 3 项检查在 TKI 治疗 3/6/12 月各 1 次, 获得 CCyR 后每 12 个月 1 次; BCR-ABL 监测(定量聚合酶链反应), 每 3 个月 1 次; 疾病进展患者 TKI 治疗前完成激酶突变分析, 见表 2。门诊挂号费等来源于 2022 年云南省三级甲等医院收费标准。

本文临床产出指标为质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs)。由于国外在 CML 患者治疗效用研究数据已在多个经济学评价中应用, 且研究较为充分, 而针对中国人群的该类研究较少, 因此本文基于国外研究数据进行分析, 见表 3。

1.4 评估指标

本研究以增量成本-效果比(incremental cost effective ratio, ICER)为主要评估指标, 治疗总成本、QALYs 和生命年为主要产出指标。根据指南^[19]推荐意见, 采用我国 2022 年全国人均 GDP (85698.00 元)的 3 倍为意愿支付阈值, ICER ≤ 阈值, 则伊马替尼耐药或不耐受的 Ph+CML 患者选用尼洛替尼相对于达沙替尼更加经济; 如果 ICER > 阈值, 则选用达沙替尼相对于尼洛替尼更加经济。因模型模拟时间较长, 成本存在时间价值问题, 为了更好地估计治疗的成本, 本研究根据指南对治疗成本和健康效用进行每年 5% 的贴现^[19]。

1.5 敏感性分析

通过 Treeagepro 2020 软件进行单因素敏感性分析和概率敏感性分析验证基础分析结果的稳健性。药品价格取值范围同前所述, 其他费用的浮动范围为 ±30%, 效用值浮动范围为 ±25%, 贴现率的浮动范围 0%~8%, 结果以旋风图呈现。

表 2 药品成本
Tab. 2 Drug cost

| 药品名称 | 规格 | 生产产家 | 价格(元/盒) | |
|------|------------------|--------------------------------|----------------|--------|
| 达沙替尼 | 50 mg/片, 60片/盒 | AstraZeneca Pharmaceuticals LP | 7274.16 | |
| | 20 mg/片, 60片/盒 | | 3607.00 | |
| | 50 mg/片, 7片/盒 | 正大天晴药业集团股份有限公司 | 377.11 | |
| | 20 mg/片, 7片/盒 | | 186.99 | |
| | 50 mg/片, 7片/盒 | | 石药集团欧意药业股份有限公司 | 373.25 |
| | 20 mg/片, 7片/盒 | | | 185.08 |
| 尼洛替尼 | 200 mg/粒, 120粒/盒 | Novartis PharmaSte | 11030.40 | |
| | 150 mg/粒, 120粒/盒 | | 8850.00 | |

药品价格来源于药智网(<https://www.yaozh.com/>)。

表3 成本与效用参数
Tab. 3 Cost and utility parameters

| 参数模型 | 均值 | 下限 | 上限 | 概率分布 | 文献来源 |
|-----------------------|-------------|----------------|---------------|-------|------|
| 药品成本(元/d) | | | | | |
| 尼洛替尼CP期# | 367.68(295) | 275.76(221.25) | 404.45(324.5) | Gamma | 药智网 |
| 尼洛替尼AP期# | 367.68(295) | 275.76(221.25) | 404.45(324.5) | Gamma | 药智网 |
| 尼洛替尼BP期# | 367.68(295) | 275.76(221.25) | 404.45(324.5) | Gamma | 药智网 |
| 达沙替尼CP期 | 242.47 | 106.64 | 266.72 | Gamma | 药智网 |
| 达沙替尼AP期 | 362.71 | 159.52 | 398.98 | Gamma | 药智网 |
| 达沙替尼BP期 | 362.71 | 159.52 | 398.98 | Gamma | 药智网 |
| 其他成本(元) | | | | | |
| 门诊挂号费 | 15.00 | 10.50 | 19.50 | Gamma | * |
| 全血细胞计数和外周血分类 | 24.00 | 16.80 | 31.20 | Gamma | * |
| 骨髓细胞遗传学分析、荧光原位杂交 | 642.00 | 449.40 | 834.60 | Gamma | * |
| 定量聚合酶链反应检测BCR-ABL | 350.00 | 245.00 | 455.00 | Gamma | * |
| 聚合酶链反应扩增BCR-ABL转录本后测序 | 1292.00 | 904.40 | 1679.60 | Gamma | * |
| 效用值 | | | | | |
| CP期使用尼洛替尼效用值 | 0.810 | 0.648 | 0.972 | Beta | [16] |
| CP期使用达沙替尼效用值 | 0.780 | 0.624 | 0.936 | Beta | [17] |
| AP期效用值 | 0.650 | 0.520 | 0.780 | Beta | [18] |
| BP期效用值 | 0.53 | 0.424 | 0.636 | Beta | [12] |
| 死亡 | 0 | | | Beta | |
| 不良反应 | 1563.32 | 1094.32 | 2023.32 | Gamma | [17] |
| 贴现率(%) | 5 | 0 | 8 | Beta | [19] |

#括号内为数值尼洛替尼用量为300 mg q12 h; * 2022年云南省三级甲等医院收费标准。

2 结果

2.1 达沙替尼与尼洛替尼的成本效果比较

伊马替尼耐药或不耐受的 Ph+CML 患者接受达沙替尼治疗累计成本 257929.14 元可获 8.77 质量调整生命年, 尼洛替尼治疗可获 9.11QALYs, 累计成本 319830.67 元, 见表 4。该类患者接受尼洛替尼治疗可获得的质量生命调整年更多, 但花费也更高, 尼洛替尼治疗组相对达沙替尼治疗组增 ICER 为 182487.71 元·QALY⁻¹; 使用真实世界研究数据, ICER 为 100709.42 元·QALY⁻¹。

2.2 敏感性分析

2.2.1 单因素敏感性分析 加速期治疗时尼洛替尼药品价格, 贴现率, 慢性期治疗达沙替尼药品价格是影响模型结果前三位的影响因素, 见图 2; 达沙替尼慢性期药品价格在本研究的单循环周期中低于 17773.44 元(5924.48 元/盒)时, 达沙替尼是更具经济性的治疗方案, 见图 3A; 加速期尼洛替尼价格、贴现率在本研究设定范围内波动对经济性评估结果无影响, 见图 3B~3C; 尼洛替尼治疗 CP 期健康效用值低于 0.797 时, 达沙替尼方案

经济性更佳, 见图 3D。其他影响因素包括急 AP 期、BP 期效用值等, 但其变化对结果影响非常小。

2.2.2 概率敏感性分析 蒙特卡洛模拟结果显示, 重复进行概率敏感性分析 1000 次, 82.60% 的 ICER 值在阈值之下, 尼洛替尼大概率具有成本效果优势, 见图 4。阈值为 194342.40 元时, 尼洛替尼有 55.30% 的概率为经济性更优方案。本研究阈值为 2022 年人均 GDP 的 3 倍(257094.00 元), 尼洛替尼治疗方案是成本效果优势方案, 该方案有经济性的概率为 80.30%。当阈值增加到 388684.80 元, 尼洛替尼方案将成为绝对优势方案, 其具有经济性概率达 97.30%, 见图 5。从单因素和概率敏感性分析结果可知, 本研究模型得出的结果是相对稳定的, 各参数的改变对结果影响很小。

3 讨论

在 CML 一线 TKI 治疗中, Nguyen 等^[20] 研究提示, 在美国医疗体系中, 一线治疗时选用一代的 TKI 伊马替尼最具经济学优势, 针对中国医疗体系的研究也获得同样的结果^[21]。针对 CML 二

表 4 成本效果分析
Tab. 4 Cost-effectiveness results

| 治疗方案 | 尼洛替尼用法用量 | QALYs | 总成本/元 | ICER/元·QALY ⁻¹ |
|------|---------------------|-------|-----------|---------------------------|
| 达沙替尼 | | 8.77 | 257929.14 | |
| 尼洛替尼 | 400 mg q12 h(100%) | 9.11 | 319830.67 | 182487.71 |
| | 300 mg q12 h(45.9%) | 9.11 | 292090.70 | 100709.42 |

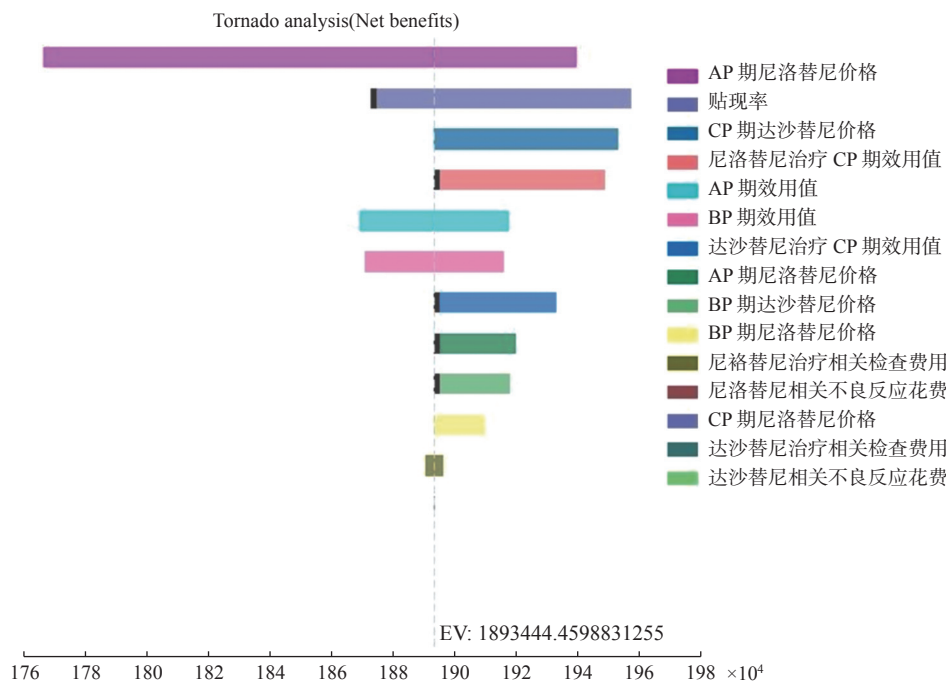


图 2 单因素敏感性分析龙卷风图

Fig. 2 One-way sensitivity analyses-Tornado analysis

线 TKI 治疗的经济学分析也较多, 国内两项研究结果均显示尼洛替尼在伊马替尼耐药或不耐受的 Ph+CML 患者治疗中相对达沙替尼具有绝对经济学优势^[9-10], 但这些研究均是 TKIs 大幅降价之前完成的。尼洛替尼价格在国家药品集中采购和国家医保药品谈判之后稍有调整, 但达沙替尼大幅降价, 在目前药品价格情况下, 本研究显示尼洛替尼治疗花费高于达沙替尼, 以 2021 年全国 3 倍人均 GDP 为支付阈值尼洛替尼具有成本效果优势, 以达沙替尼价格进行单因素敏感性分析, 达沙替尼价格较目前下降 19% 时达沙替尼治疗方案将成为优势方案。

当考虑真实世界研究数据中尼洛替尼用法用量(300 mg, q12h)后, 尼洛替尼每月花费为 30 088.79 元(假设 45.90% 患者用量 300 mg, q12 h, 其余患者全部使用 400 mg, q12 h)较前减少 9.07%, 相对达沙替尼治疗组尼洛替尼治疗组增量 ICER 为 100 709.42 元·QALY⁻¹, 见表 4, 低于 2021 年全国人均 GDP 的 1.5 倍。本研究支付阈值的设定参考中国药物经济学评价指南, 为 3 倍人均 GDP。

目前已有其他研究提出将 1.5 倍人均 GDP 设定为研究阈值可能比较合理^[22], 但该研究数据还未被纳入指南推荐, 若按照 1.5 倍人均 GDP 计, 则只有按照真实世界研究中的尼洛替尼用量尼洛替尼才具有成本效果优势。

本研究有一定的局限性。首先, 本文的健康效用值数据、各状态间的转移概率、不良发应发生率均来自于欧美文献数据, 缺乏中国人群数据, 可能存在人种/人群偏好问题。其次, 成本中未纳入相对较轻对成本影响较小的非血液学不良反应成本, 仅包含了对成本影响较大的血液学不良反应的成本, 可能会对成本估算造成一定偏差。最后, 疾病进展后可能会选用包括造血干细胞移植在内的后续治疗方案, 本研究未考虑后续治疗情况。但针对这些参数的敏感性分析结果表明, 研究结果未受到各状态之间的转移概率、健康效用值和不良反应成本显著影响。该研究结果反映了伊马替尼耐药或不耐受的 Ph+CML CP 患者的普遍治疗情况, 对医生和药师在临床决策时有参考价值。

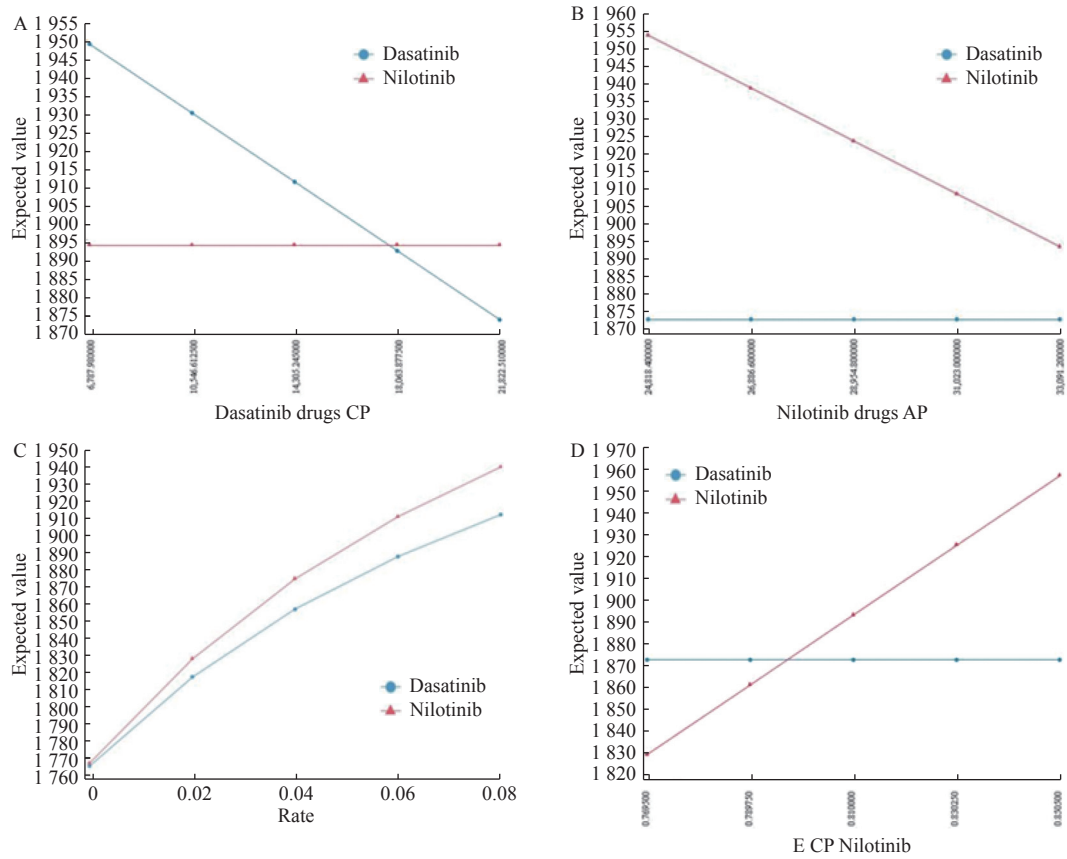


图 3 单因素敏感性分析

Fig. 3 One-way sensitivity analyses

A: 达沙替尼 CP 期药品花费单因素敏感性分析; B: 尼洛替尼 AP 期药品花费单因素敏感性分析; C: 贴现率单因素敏感性分析; D: 尼洛替尼治疗 CP 期效用值。

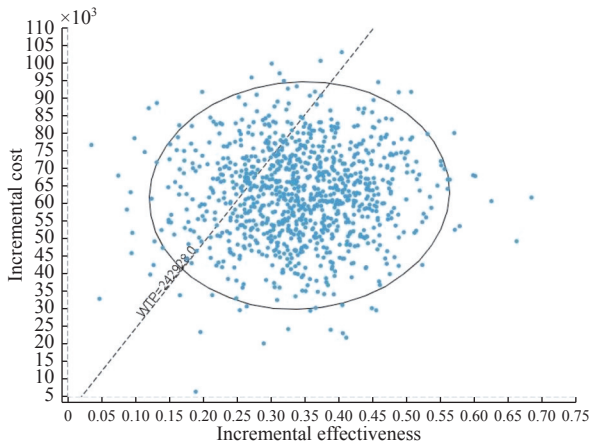


图 4 多因素概率敏感性分析

Fig. 4 Multivariable probabilistic sensitivity analysis (PSA)

综上所述, 在目前的情况下, 伊马替尼耐药或不耐受的 Ph+CML CP 患者接受尼洛替尼治疗相对于达沙替尼可以提高生存质量但相应的医疗成本也增加了, 以 2022 年全国 3 倍人均 GDP 为支付阈值为评价标准, 尼洛替尼具有成本效果优势。

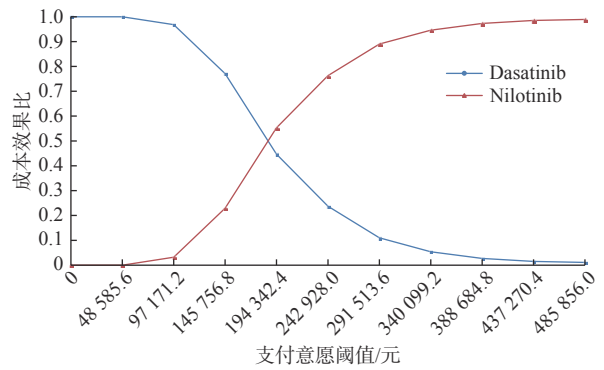


图 5 成本效果可接受曲线

Fig. 5 The cost-effectiveness (CE) acceptability curves

[参考文献]

[1] 中华医学会血液学分会. 慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, (5): 353-364.

[2] Morel F, Ka C, Le Bris MJ, et al. Deletion of the 5' abl region in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2003, 17(2): 473-474.

- [3] Melo J V. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype[J]. *Blood*, 1996, 88(7): 2375-2384.
- [4] Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35): 6041-6051.
- [5] Mace M L, Dahl J, Jabbour E J. Which tyrosine-kinase inhibitor to use first in chronic phase chronic myelogenous leukemia? [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(7): 999-1007.
- [6] Radich J P, Deininger M, Abboud C N, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Chronic myelogenous leukemia (2023, Version 1) [M/OL]. [2023-1-23]. https://www.nccn.org/login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf
- [7] 陈琳, 杨敏, 程国华. 尼洛替尼与达沙替尼二线治疗慢性髓系白血病的药物经济学评价[J]. *肿瘤*, 2016, 36(6): 698-704, 710.
- [8] 徐伟, 高楠, 马丽, 等. 大剂量伊马替尼、达沙替尼和尼洛替尼治疗慢性髓系白血病的成本效用分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(19): 1974-1978.
- [9] Bonifacio M, Maheshwari V, Tran D, et al. Economic model to evaluate the cost-effectiveness of second-line nilotinib versus dasatinib for the treatment of Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (CML-CP) in Italy[J]. *Pharmacoecoon Open*, 2022, 6(1): 95-104.
- [10] Li N, Yang X, Fan L, et al. Nilotinib versus dasatinib as second-line therapy in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase who are resistant or intolerant to imatinib: A cost-effectiveness analysis based on real-world data[J]. *J Med Econ*, 2017, 20(4): 328-336.
- [11] Yue X, Hincapie A L, Li Y, et al. Safety and cost-effectiveness of ponatinib versus other tyrosine kinase inhibitors as second-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in the United States[J]. *Leuk Lymphoma*, 2022, 63(4): 946-954.
- [12] Giles F J, Coutre P D L, Pinilla-Ibarz J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study[J]. *Leukemia*, 2013, 27(1): 107-112.
- [13] Shah N P, Kim D W, Kantarjian H M, et al. Potent transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or into[J]. *Haematologica*, 2010, 95(2): 232-240.
- [14] Griffin J D, Guerin A, Chen L, et al. Comparing nilotinib with dasatinib as second-line therapies in patients with chronic myelogenous leukemia resistant or intolerant to imatinib - a retrospective chart review analysis[J]. *Curr Med Res Opin*, 2013, 29(6): 623-631.
- [15] Shah N P, Guilhot F, Cortes J E, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: Follow-up of a phase 3 study[J]. *Blood*, 2014, 123(15): 2317-2324.
- [16] Kulpeng W, Sompitak S, Jootar S, et al. Cost-utility analysis of dasatinib and nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia refractory to first-line treatment with imatinib in Thailand[J]. *Clin Ther*, 2014, 36(4): 534-543.
- [17] Huang X, Jiang Q, Hu J, et al. Four-year follow-up of patients with imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukemia receiving dasatinib: Efficacy and safety[J]. *Front Med*, 2018, 13(3): 344-353.
- [18] Padula W V, Larson R A, Dusetzina S B, et al. Cost-effectiveness of tyrosine kinase inhibitor treatment strategies for chronic myeloid leukemia in chronic phase after generic entry of imatinib in the United States[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(7): djw003.
- [19] 刘国恩. 中国药物经济学评价指南(2020中英双语版) [M]. 北京: 中国市场出版社, 2020: 27-47.
- [20] Nguyen J T, Cole A L, Leech A A, et al. Cost-effectiveness of first-line tyrosine kinase inhibitor therapy initiation strategies for chronic myeloid leukemia[J]. *Value Health*, 2020, 23(10): 1292-1299.
- [21] Li N, Zheng B, Cai H F, et al. Cost effectiveness of imatinib, dasatinib, and nilotinib as first-line treatment for chronic-phase chronic myeloid leukemia in china[J]. *Clin Drug Investig*, 2018, 38(1): 79-86.
- [22] Cai D, Shi S, Jiang S, et al. Estimation of the cost-effective threshold of a quality-adjusted life year in China based on the value of statistical life[J]. *Eur J Health Econ*, 2022, 23(4): 607-615.