

卡培他滨治疗晚期/转移性结直肠癌的成本 - 效果分析

郑晓辉, 赵振营, 高 靓, 史桂玲, 张惠娟*, 孙秀颖

天津市人民医院 药学部, 天津 300121

摘要: **目的** 对卡培他滨治疗晚期转移性结直肠癌进行经济学评价。**方法** 基于卡培他滨和 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙 (5-FU+LV) 治疗晚期转移性结直肠癌的 Meta 分析结果, 将各个方案的结局终点分别设为缓解、稳定、无效, 通过临床调查天津市三级医院相关的医疗服务价格, 利用 Treeage 软件进行决策树的模型建立, 最后进行成本 - 效果分析以及敏感性分析。**结果** 卡培他滨组的疗效略好于 5-FU+LV 组, 其治疗成本高于 5-FU+LV 组。通过单因素敏感性分析发现, 结局指标稳定, 结局未发生逆转。**结论** 与 5-FU+LV 方案相比, 卡培他滨口服使用方便且临床疗效肯定, 尽管直接医疗成本 - 效果分析发现, 其无显著经济学优势, 但其间接成本和隐性成本费用低, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 卡培他滨; 5-氟尿嘧啶; 亚叶酸钙; 结直肠癌; 成本效果分析; 敏感性分析

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)02-0237-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.02.026

Cost-effectiveness analysis on capecitabine in treatment of advanced or metastatic colorectal cancer

ZHENG Xiao-hui, ZHAO Zhen-ying, GAO Liang, SHI Gui-ling, ZHANG Hui-juan, SUN Xiu-ying

Department of Pharmacy, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300121, China

Abstract: Objective To evaluate the economic significance of capecitabine in treatment of advanced or metastatic colorectal cancer.

Methods Based on Meta-analysis of the clinical efficacy of capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) in treatment of advanced or metastatic colorectal cancer, the outcomes of the end points were set as objective release, stable disease, and progressive disease. The price of medical services in tertiary hospitals in Tianjin was investigated, and the cost-effectiveness analysis was conducted with Treeage decision tree and further sensitivity analysis was carried out. **Results** The efficacy of capecitabine group was better than that of 5-FU/LV group, however the treatment cost was higher than that of 5-FU/LV group. The single factor sensitivity analysis showed that the outcome indicators were stability and the end was not reversed. **Conclusion** Compared with the 5-FU/LV regime, capecitabine is easy to taken orally, and the clinical efficacy is sure. Although direct medical cost-effectiveness analysis shows capecitabine has no significant economic advantage, however the indirect costs and intangible costs of capecitabine is lower, which has a certain clinical application value

Key words: capecitabine; 5-fluorouracil; leucovorin; colorectal cancer; cost-effectiveness analysis; sensitivity analysis

结直肠癌是最常见的消化道肿瘤, 全球每年有近百萬患者, 同时患病人数在不断增长, 由此产生的医疗费用也在不断地增长。卡培他滨或 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙被 2013 年版指南^[1]推荐为治疗晚期/转移性结直肠癌的一线化疗方案, 且被临床认可, 两种方案的疗效以及安全性评价多有文献报道。多数报道认为卡培他滨在临床应用方面具有一定的优

势^[2]。随着药物经济学的出现, 对治疗方案进行经济效益分析, 可以减少医疗资源的消耗, 降低社会成本, 更具有现实意义^[3]。本文基于两种方案比较的 Meta 分析结果, 利用 TreeAge 软件建立决策树模型, 对两种方案在治疗晚期/转移性结直肠癌方面进行成本 - 效果分析, 以期为临床用药提供参考, 寻找更安全、有效、经济的治疗方案。

收稿日期: 2015-09-24

基金项目: “十二五” 国家科技支撑计划课题 (2013BAI06B04)

作者简介: 郑晓辉, 药师, 硕士研究生, 研究方向为临床药学。Tel: (022)27557161 E-mail: zheng_xiaohui_ok@126.com

*通信作者 张惠娟, 主任药师, 研究方向为药事管理和临床药学。Tel: (022)27557096 E-mail: rmyyyjk2096@126.com

1 方法

1.1 资料来源

基于对两方案比较的 5 项随机对照临床试验 (RCT 试验) 的 Meta 分析结果^[4-8], 纳入研究的检索时间截止到 2013 年 12 月, 共计 3 490 例患者, 包括 4 篇英文文献, 1 篇中文文献。

1.2 原始成本确定

研究中所涉及的成本主要包括直接成本、间接成本和隐性成本, 由于后两者有很多不确定因素, 因此本研究仅纳入直接医疗成本。直接医疗成本包括化疗费用、检查费用、就医费用和不良反应处理费用。本研究涉及的化疗药物有进口卡培他滨, 5-氟尿嘧啶和亚叶酸钙均为国产常用注射液剂型。检查费用包括尿常规、心电图、生化全项、入院血凝检测首次检查; CT 每 2 个周期评价 1 次; 肝功能、肾功能、血常规、肿瘤标志物 CEA (消化系统) 每个周期检查 1 次。就医费用主要包括挂号费、诊查费、床位费、护理费、取暖费、输液点滴费用、静脉注射器费用等。两种方案不良反应处理费用主要包括甲氧氯普胺缓解胃肠道症状, 维生素 B、维生素 C 缓解微循环, 康惠尔透明贴和硫酸镁溶液外敷缓解静脉炎, 地塞米松预防过敏, 泮托拉唑、昂丹司琼缓解呕吐症状。

1.3 构建模型及效果赋值

根据肿瘤患者化疗后状态的发展情况, 选取了治疗肿瘤具有代表性的效果指标, 同时结合文献报道^[9]和专家意见建立决策树模型, 包括 3 个分支, 即疾病缓解 (包括完全缓解和部分缓解)、疾病稳定、治疗无效。采用成本-效果分析的二元模型, 每个结局节点为直接医疗成本/效果, 机会节点概率分别为

疾病缓解率、疾病稳定率、治疗无效率。在敏感性分析中, 各项费用的替代假设为“初始赋值±50%”, 能覆盖常规波动范围, 以尽量校正数据采集过程的偏差。

1.4 经济学评价的结局指标

(1) 成本效果比 (CER): 治疗成本 (C) 与治疗效果 (E) 之比。

$CER = \text{直接成本} / (\text{治疗后的疗效均值} - \text{治疗前的疗效均值})$

(2) 增量成本效果比 (ICER): 卡培他滨组对于 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组的增量成本与增量效果之比, 为将各治疗方案按照成本或疗效排序后, 依次计算治疗成本 (C) 之差与治疗效果 (E) 之差的比值, 为 C 与 E 的差分。

1.5 分析方法

1.5.1 统计方法 对计数数据进行疗效比较, 进行描述性统计分析。组间比较采用 χ^2 检验。

1.5.2 成本-效果分析使用软件 采用统计软件 SPSS 17.0 进行数据的统计分析, Excel 2003 对成本和效果进行计算, 用 TreeAge Pro 2009 进行决策分析, 并构建了决策树, 进行成本效果及敏感性分析。

2 结果

2.1 两组的疗效比较

共纳入了 5 个研究, 均报道了疾病缓解和疾病稳定。在进行模型建立时, 本研究认为报道无效但没有报道恶化与无缓解均是无效状态。卡培他滨组共纳入患者 1 751 例, 疾病缓解率为 28.95%, 疾病稳定率为 40.15%; 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组共纳入患者 1 731 例, 疾病缓解率为 27.61%, 疾病稳定率为 44.43%, 两组的疾病缓解率、疾病稳定率无统计学意义。见表 1。

表 1 两组的疗效比较

Table 1 Comparison on efficacies between two groups

纳入研究	例数/例		干预措施		疾病缓解		疾病稳定	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组
王晓毓等 ^[4]	33	33	卡培他滨	5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙	8 例	6 例	17 例	18 例
Di Costanzo 等 ^[5]	1 004	983	卡培他滨	5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙	348 例	380 例	327 例	364 例
Seymour 等 ^[6]	111	111	卡培他滨	5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙	16 例	12 例	40 例	39 例
Van Cutsem 等 ^[7]	301	301	卡培他滨	5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙	57 例	45 例	171 例	167 例
Hoff 等 ^[8]	302	303	卡培他滨	5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙	78 例	35 例	148 例	181 例
合计	1 751	1 731	卡培他滨	5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙	28.95%	27.61%	40.15%	44.43%

2.2 两组的直接医疗成本

卡培他滨组化疗费用高于5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组；两组的检查费用均为8 390元；卡培他滨组的就医费用、不良反应处理费用分别为28.00、43.44元，而5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组的费用分别为5 052.40、3 858.00元。卡培他滨组的直接医疗成本远高于5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组，见表2。

2.3 决策树模型的构建

如果仅基于直接医疗成本、原始治疗效果赋值

以及治疗效果的概率进行决策判定，5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组的经济效果分析的优势大于卡培他滨组，而卡培他滨组的疗效(0.65)略好于5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组(0.60)，决策树模型见图1。

2.4 两组的成本-效果分析

卡培他滨组的成本为41 361.48元，治愈率为65%，CER为76 605.11；5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组的成本为21 270.00元，治愈率为60%，CER为35 314.63，两组的ICER为629 255.33。见表3。

表2 两组的直接医疗成本

Table 2 Direct medical costs of two groups

组别	化疗药费		检查费用/元		就医费用/元		不良反应处理费用/元		合计/元	
	金额/元	构成比/%	金额/元	构成比/%	金额/元	构成比/%	金额/元	构成比/%	金额/元	构成比/%
卡培他滨	32 900.04	79.55	8 390	20.28	28.00	0.07	43.44	0.10	41 361.48	100.00
5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙	3 969.60	18.66	8 390	39.45	5 052.40	23.75	3 858.00	18.14	21 270.00	100.00

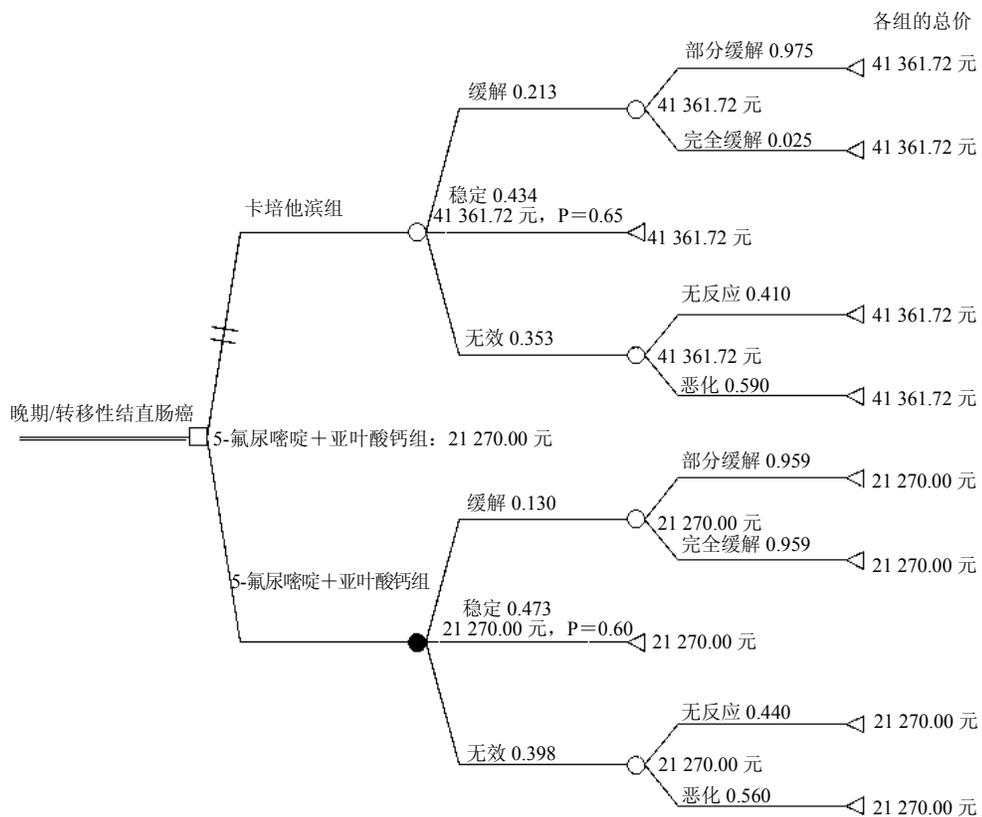


图1 决策树模型

Fig. 1 Decision tree model

表3 两组的成本-效果分析

Table 3 Analysis on costs-effectiveness between two groups

组别	成本/元	治愈率/%	CER	ICER
卡培他滨	41 361.48	65	76 605.11	629 255.33
5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙	21 270.00	60	35 314.63	

2.5 两组的敏感性分析

经临床调查发现, 检查费用相对稳定, 波动较小, 卡培他滨的不良反应处理费较少, 对结果影响不大; 而卡培他滨的价格, 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组的不良反应处理费用、住院费用所占比例较高, 所以对这 3 个因素进行敏感性分析。

2.5.1 卡培他滨的价格变化 当 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组的总价固定时, 卡培他滨组的总价随着卡培他滨单价的增减而相应的增减, 见表 4。

2.5.2 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组不良反应处理费用的变化 当卡培他滨组的总价固定时, 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组的总价随着不良反应处理费用的增减而相应的增减, 但当不良反应处理费用降到一定比例时, 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组的总价随着不良反应处理费用的减少反而增加, 见表 5。

表 4 卡培他滨的价格变化

Table 4 Changes on price of capecitabine

增减比例/ %	卡培他滨 单价/元	卡培他滨组 总价/元	5-氟尿嘧啶+亚叶 酸钙组总价/元
+50	587.51	57 812.28	21 270
+25	489.59	49 587.00	21 270
0	391.67	41 361.72	21 270
-25	293.75	33 136.44	21 270
-50	195.85	24 912.84	21 270

表 5 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组不良反应处理费用的变化

Table 5 Changes on adverse reaction costs of 5-FU+LV group

增减比例/%	5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组		卡培他滨组
	不良反应费用/元	总价/元	总价/元
+50	5 787.0	23 199.0	41 361.72
+25	4 822.5	22 234.5	41 361.72
0	3 858.0	21 270.0	41 361.72
-25	2 893.5	17 701.4	41 361.72
-50	1 929.0	19 341.0	41 361.72

2.5.3 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组住院费用的变化 当卡培他滨组的总价固定时, 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组的总价随着住院费用的增减而相应增减, 见表 6。

2.5.4 卡培他滨组与 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组的假设 针对表 4~6 中的假设原因、假设类型以及假设影响进行了列表比较, 见表 7。

表 6 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组住院费用的变化

Table 6 Changes on hospitalization costs of 5-FU+LV group

增减比例/%	5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组		卡培他滨组
	住院费/元	总价/元	总价/元
+50	4 158	22 656	41 361.72
+25	3 465	21 963	41 361.72
0	2 772	21 270	41 361.72
-25	2 079	20 577	41 361.72
-50	1 386	19 884	41 361.72

表 7 卡培他滨组与 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组组的假设

Table 7 Suppose of capecitabine and 5-FU+LV groups

假设类型	假设内容	假设原因	假设影响	替代假设
成本	卡培他滨日用单价	采用进口药品	增加、减少药品价格	±50%
成本	5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙的不良反应费用	价格较高或较低	减少、增加不良反应费用	±50%
成本	5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙的住院费用	价格较高或较低	减少、增加住院费用	±50%

3 讨论

卡培他滨是氟尿嘧啶类药物, 口服经肠道吸收, 具有独特的靶向作用, 由于其口服方便、毒副作用较少等特点, 因此适合门诊治疗, 对消化道肿瘤具有确切疗效^[10-11], 我国已经将此种药物纳入《医疗保险药品目录》。卡培他滨已经被 2013 年版指南推荐作为治疗晚期/转移性结直肠癌的一线方案, 而 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙也是长久以来临床公认的治疗晚期/转移性结直肠癌的方案, 多数文献报道卡培他滨

与 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙在治疗晚期/转移性结直肠癌方面的疗效至少是相当的。本研究基于两方案疗效比较的 Meta 分析, 通过 TreeAge 软件建立了两方案在治疗晚期/转移性结直肠癌的决策树模型, 结果发现卡培他滨组的疗效略好于 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组, 但是治疗成本较高, 并不成为首选方案。然而, 在实际临床调查中发现, 卡培他滨因其口服方便、副作用小等优点, 成为很多患者的首选方案。因此, 近几年来卡培他滨在治疗晚期/转移性结直肠

癌方面较受青睐。

在疗效分析中,基于本研究的效果赋值,卡培他滨组的有效率是0.65,而5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组的有效率是0.60,卡培他滨组的有效率略高于5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组。5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙采用的给药方式是静脉滴注,且化疗药由于存在较多不良反应,因此一般建议患者住院观察,其中的很多间接成本和隐性成本并未考虑在内,如误工费、陪护费、住宿费、精神损失费以及家属的路途往返费用等。而卡培他滨组的隐性费用相对较少,在家中口服更加方便^[12]。而且,相关文献报道卡培他滨的不良反应较少且发生率较低,其主要的不良反应是手足综合征,经临床证实严重程度较低,停药或减量即可缓解,因此不良反应的处置费用较5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙低。

由于药物的治疗成本中存在着不稳定因素,将影响得出结果的可靠性。为了使结论可靠,需要对药物治疗成本中的不稳定性因素进行敏感性分析^[13]。此文中敏感性分析使用的是单因素分析,结果表明,±50%卡培他滨的每日使用价格,±50%的5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙组的不良反应处置费用以及±50%住院费用,结局未发生逆转,决策树模型相对稳定。

目前临床上使用的多是进口卡培他滨,价格较高,而对5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙均为国产药品,价格相对便宜。据了解,部分医院已经使用国产卡培他滨,价格较便宜,因其现阶段使用不广泛,关于国产卡培他滨的疗效评价以及经济学评价少有文献报道,所以本文并未对其进行研究。

综上所述,TreeAge软件构建决策树的成本效果分析方法科学严谨,有助于临床科学合理用药决策,因此该法值得推荐。总体来说,卡培他滨使用方便、疗效稳定,价格方面具有较大的潜力,有助于临床治疗选择。

参考文献

[1] 美国国立综合癌症网络. 2013年NCCN结肠癌临床实践指南[S]. 2013.
 [2] Lamberti C, Sauerbruch T, Glasmacher A. Adjuvant capecitabine is at least as effective as fluorouracil plus

leucovorin for survival in people with resected stage III colon cancer [J]. *Cancer Treat Rev*, 2005, 31(8): 648-652.
 [3] Best J H, Garrison L P. Economic evaluation of capecitabine as adjuvant or metastatic therapy in colorectal cancer [J]. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2010, 10(2): 103-114.
 [4] 王晓毓, 张鸿彬, 郑玲, 等. 卡培他滨与5-氟尿嘧啶治疗晚期结肠癌的疗效观察 [J]. *西部医学*, 2008, 20(3): 558-559.
 [5] Di Costanzo F, Ravasio R, Sobrero A, et al. Capecitabine versus bolus fluorouracil plus leucovorin (folinic acid) as adjuvant chemotherapy for patients with Dukes' C colon cancer: economic evaluation in an Italian NHS setting [J]. *Clin Drug Investig*, 2008, 28(10): 645-655.
 [6] Seymour M T, Thompson L C, Wasan H S, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): An open-label, randomised factorial trial [J]. *Lancet*, 2011, 377(9779): 1749-1759.
 [7] Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: Results of a large phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(21): 4097-4106.
 [8] Hoff P M, Cassidy J, Schmoll H J. The evolution of fluoropyrimidine therapy: From intravenous to oral [J]. *Oncologist*, 2001, Suppl 4: 3-11.
 [9] 陈宇萍, 胡善联. 卡培他滨在进展期结直肠癌治疗中医疗成本的分析 [J]. *中国药房*, 2004, 15(7): 415-416.
 [10] 王晓稼, 陈占红, 叶魏武, 等. 卡培他滨治疗消化道恶性肿瘤的药物经济学评价 [J]. *中国药房*, 2005, 16(2): 115-117.
 [11] 司倩, 孟祥瑞, 陈楠, 等. 替吉奥与卡培他滨在老年晚期胃癌患者中的疗效与安全性的Meta分析 [J]. *药物评价研究*, 2014, 37(3): 210-214.
 [12] Pfeiffer P, Mortensen J P, Bjerregaard B, et al. Patient preference for oral or intravenous chemotherapy: A randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(16): 2738-2743.
 [13] 温明铃, 杨珺, 丁桥兰, 等. 长春瑞滨抗肿瘤的药物治疗经济学研究 [J]. *药事组织*, 2006, 15(1): 51-52.