

多西他赛联用替吉奥或卡培他滨治疗胃癌的成本-效果分析

徐晓梅¹, 谭本仁¹, 赖水招¹, 卞益民¹, 郭基燕², 戴文³

1. 汕头大学医学院 附属粤北人民医院, 广东 韶关 512026

2. 韶关市食品药品检验所, 广东 韶关 512028

3. 广东药学院, 广东 广州 510006

摘要: **目的** 比较替吉奥与卡培他滨分别联合多西他赛(TXT)治疗进展期胃癌的有效性、安全性及经济效果。**方法** 试验分A、B两组, 第1天均给予多西他赛75 mg/m², 静脉滴注2 h; 第1~14天, A组每天给予卡培他滨2 000 mg/m², B组每天给予替吉奥胶囊60 mg/m², 两组给药均分为两等份于早晚餐后0.5 h用水吞服, 服用2周后休息1周, 3周为1个周期, 至少完成2个周期, 最多完成6个周期后评价。**结果** 50例均可评价疗效。A、B两组的总有效率分别为46.21%和50.00%, 疾病控制率为76.92%和75.00% ($P>0.05$), 平均成本分别为17 158.90元和10 094.37元。成本-效果比分别为371.81和201.89。两组不良反应主要包括骨髓抑制、恶心呕吐、腹泻、口腔黏膜炎和手足综合征等, 以1~2级为主, 均可耐受。**结论** 两组治疗晚期胃癌的疗效相当, 不良反应均可耐受, 但B组成本-效果明显低于A组, 因此替吉奥联合多西他赛治疗进展期胃癌方法更优, 值得临床推广。

关键词: 成本-效果分析; 卡培他滨; 替吉奥; 多西他赛; 晚期胃癌; 化疗

中图分类号: R956 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2012)04-0256-05

Cost-effectiveness analysis for Gio Capsule and capecitabine in respective combination with docetaxel used for treating gastric cancer

XU Xiao-mei¹, TAN Ben-ren¹, LAI Shui-zhao¹, BIAN Yi-min¹, GUO Ji-yan², DAI Wen³

1. Affiliated Yuebei People's Hospital of Shantou University Medical College, Shaoguan 512026, China

2. Shaoguan Institute for Food and Drug Control, Shaoguan 512028, China

3. Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 51006, China

Abstract: Objective To compare the effectivity, safety, and economic effects on advanced gastric cancer of Gio Capsule and capecitabine combined with docetaxel (TXT) respectively. **Methods** Patients were divided into groups A and B: On day 1, TXT (75 mg/m²) was iv administrated for 2 h; On days 1-14, group A was administrated with capecitabine (2 000 mg/m²) and group B with Gio Capsule (60 mg/m²). The doses were divided into two equal parts and swallowed with water in half-hour after meal in the morning and evening. The administration was for two weeks and then one week rest, every three weeks as a cycle. The course of chemotherapy was repeated for three to four cycles. **Results** Fifty cases were available. The total effective rates of groups A and B were 46.26% and 50.00%, respectively; The disease control rates were 76.92% and 75.00% ($P>0.05$); Average cost was 12 407.98 and 10 846.72 Yuan. The cost-effectiveness rates (C/E) were 268.86 and 195.24, respectively. The major adverse drug reactions of the two groups were bone marrow suppression, nausea, vomiting, diarrhea, oral mucositis, and hand foot syndrome, which were of grades 1-2 and could be tolerated. **Conclusion** Two groups have similar effects in the treatment of advanced gastric cancer and the adverse reactions could be tolerated. But the C/E of group B is significantly lower than that of group A, as a result Gio Capsule combined with TXT is better for treating advanced gastric cancer.

Key words: cost-effectiveness analysis; capecitabine; Gio Capsule; docetaxel (TXT); advanced gastric cancer; chemotherapy

全球恶性肿瘤疾病中,胃癌的病死率居第2位。胃癌是消化道最常见的恶性肿瘤,其起病隐匿,且缺乏有效的早期诊断方法。据报道,确诊后近40%的胃癌患者已失去手术机会,同时有近50%的患者

术后出现复发、转移,故化疗仍是胃癌的重要治疗手段^[1]。近年来,胃癌的化疗方案层出不穷且不断更新,化疗药物主要包括4大类5种新药,5-氟尿嘧啶的前药卡培他滨,紫杉类紫杉醇、多西他赛,

收稿日期: 2012-05-24

作者简介: 徐晓梅 E-mail: xuxiaomei181@126.com

第3代铂类奥沙利铂, 拓扑异构酶 I 抑制剂伊立替康, 但至今没有一个公认的标准化方案问世。为此, 寻找新的有效的联合化疗方案在胃癌的治疗中显得至关重要。因此, 笔者对汕头大学医学院附属粤北人民医院用进口卡培他滨联合多西他赛与国产替吉奥胶囊联合多西他赛两种方案治疗进展期胃癌进行成本-效果的分析比较, 以寻找有效、安全、经济的化疗方案, 为临床合理治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集粤北人民医院 2010 年 1 月—2011 年 12 月未手术的晚期胃癌患者, 其中对照组 (A) 卡培他滨联用多西他赛 26 例, 治疗组 (B) 替吉奥联用多西他赛 24 例; 两组患者基本情况见表 1。所有患者均符合以下标准: 有明确的病理组织学诊断; 有明确的观察指标, 至少有一个可经 CT 或 MRI 测量的病灶; ECOG 评分 ≤ 2 分, 预计生存期 ≥ 3 个月; 骨髓储备和肝肾功能正常; 无第二原发肿瘤。治疗前后进行血常规、肝肾功能、凝血功能、胃镜、胸腹部 CT 或 MRI 平扫和增强检查。入组前患者均签署化疗知情同意书。

表 1 两组患者基本情况

Table 1 Basic situation of patients in two groups

组别	平均年龄/岁	性别/例		病灶转移/例	
		男	女	有	无
A	58.5 \pm 21.5	14	12	4	22
B	58.0 \pm 19.0	13	11	3	21

1.2 治疗方案

A 组治疗方案 (卡培他滨联用多西他赛): 第 1 天多西他赛 (江苏恒瑞医药股份有限公司生产) 75 mg/m², 静脉滴注 2 h, 第 1~14 天每天给予卡培他滨 (上海罗氏制药有限公司生产) 2 000 mg/m²。B 组治疗方案 (替吉奥联用多西他赛): 第 1 天多西他赛 (江苏恒瑞医药股份有限公司生产) 75 mg/m², 静脉滴注 2 h, 第 1~14 天每天给予替吉奥胶囊 (山东新时代药业有限公司生产) 60 mg/m²。两组给药均分 2 次, 于早晚饭后 0.5 h 用水吞服, 服用 2 周后休息 1 周, 3 周为 1 个周期。

A、B 组辅助用药包括维生素 B₆、维生素 C、格拉司琼、托烷司琼、西咪替丁、雷尼替丁、奥美拉唑、泮托拉唑、重组人粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 等。至少完成 2 个周期, 最多完成 6 个周

期后进行评价, 用药至疾病进展或毒性不能耐受。使用多西他赛前, 均严格按说明书予以地塞米松等抗过敏预处理。每次化疗前后复查血常规及肝功能, 若发生 III~IV 度骨髓抑制, 立即予以 G-CSF、重组人红细胞生成素 (EPO) 等支持治疗。

1.3 评价标准

疗效评价按照 RECIST 实体瘤客观指标评价标准分级。完全缓解 (CR): 全部肿瘤消失, 并维持 4 周; 部分缓解 (PR): 肿瘤最长径之和缩小 $\geq 30\%$, 并维持 4 周; 进展 (PD): 肿瘤最长径之和增加 $\geq 20\%$ 或出现新的病灶; 稳定 (SD): 介于 PR 及 PD 之间。疗效评定根据实体瘤的客观疗效评定, 客观有效率 (RR) 为 CR+PR 病例占可评价病例的比例。疾病控制率 (DCR) 为 CR+PR+SD 病例占可评价病例的比例; 以 CT、MRI 及 X 线判断客观疗效, 胃镜判断胃内病灶疗效 (非可测病灶); 对达到 CR、PR 和 SD 的病例于化疗后 4 周进行疗效确认, 并复查胃镜评价胃内病灶变化情况。随访并记录疾病进展时间 (TTP) 和总生存时间 (OS)。疾病进展时间 (TTP) 定义为本方案化疗开始至出现疾病进展时间, 总生存时间 (OS) 定义为本方案开始至死亡或失访时间。按照 NCI 毒性分级标准进行不良反应评价。

1.4 统计学分析

利用 SPSS 14.0 软件包进行统计学处理, 两组有效率比较使用 χ^2 检验, 采用 *t* 检验分析组间差异; $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 近期疗效

50 例化疗后均可评价, 其中 A 组 (卡培他滨联用多西他赛) 26 例, CR 为 0 例 (0%), PR 为 12 例 (46.15%), SD 为 8 例 (30.77%), PD 为 6 例 (23.08%), RR 为 46.15%, DCR 为 76.92%。B 组 (替吉奥联用多西他赛) 24 例, CR 为 0 例 (0%), PR 为 12 例 (50.00%), SD 为 6 例 (25.00%), PD 为 6 例 (25.00%), RR 为 50.00%, DCR 为 75.00%。两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体化疗情况见表 2、3。

表 2 两组化疗周期数情况

Table 2 Chemotherapy cycles of patients in two groups

组别	化疗周期数				
	2 期	3 期	4 期	5 期	6 期
A	2	8	6	7	3
B	1	9	7	5	2
合计	3	17	13	12	5

表3 两组近期疗效比较

Table 3 Comparison on recent efficacy in two groups

组别	CR	PR	SD	PD	RR/%	DCR/%
A	0	12	8	6	46.15	76.92
B	0	12	6	6	50.00	75.00

通过统计分析计算,总有效率观察组与对照组无显著差异;临床获益率观察组与对照组无显著差异。

2.2 不良反应

两组方案不良反应类似,主要为骨髓抑制、脱发、消化道反应、手足综合征。骨髓抑制中以白细胞总数及中性粒细胞减少最为明显;消化道反应主要表现为恶心、呕吐、腹泻、口腔黏膜炎,但多为I~II级,经及时对症治疗后均可缓解,其中B组的口腔黏膜炎发生率高于A组($P<0.05$),A组手足综合征发生率高于B组($P<0.05$)。两组不良反应均可耐受,见表4。

表4 两组不良反应对照情况

Table 4 Comparison on adverse reaction in two groups

分级	组别	骨髓抑制		恶心呕吐		脱发		口腔黏膜炎		腹泻		手足综合征	
		例	%	例	%	例	%	例	%	例	%	例	%
I+II	A	10	38.5	10	38.5	4	15.4	6	23.1	8	30.8	8	30.8
	B	8	33.3	4	16.6	4	16.6	14	58.3	6	25.0	2	8.3
III+IV	A	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B	0	0	4	16.6	0	0	0	0	0(0)		0	0

3 成本-效果分析

3.1 成本的确定

晚期胃癌的治疗成本=直接成本+间接成本+隐性成本。由于目前国内外对隐性成本(指因疾病而遭受的痛苦、悲伤、精神创伤等引起的费用)的转换及计算缺乏统一的方法,为避免造成数据的偏差,本研究对间接成本(是指因疾病导致误工损失的费用)和隐性成本忽略不计,只计算直接成本。为使分析结果具有参考意义,按平均每人治疗一个周期的费用,以2011年同期药价和治疗价格计算,成本包括药品费,实验室检查费,其他住院费(护理费、治疗费、材料费、膳食费、床位费等),结果见表5。

表5 两组方案每疗程成本统计(元)

Table 5 Cost of each course in two groups

组别	西药费	检验费	检查费	其他住院费	总费用
A	13 974.81	704.80	1 170.00	1 309.29	17 158.90
B	7 157.55	666.40	994.00	1 276.42	10 094.37

3.2 成本-效果分析

将成本-效果有机联系起来,采用单位效果所花费的成本表示,比值越小越好,2种用药方案成本-效果分析见表6。由表6可知,两组用药方案成本的差别具有统计学差异($P<0.05$),两组用药方案效果的差别无显著统计学意义($P>0.05$)

表6 两种用药方案成本-效果分析

Table 6 Cost-effectiveness analysis on two kinds of regimen

组别	成本(C)/元	有效率(E)/%	C/E
A	17 158.90	46.15	371.81
B	10 094.37*	50.00	201.89

与A组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs A group

3.3 敏感度分析

敏感度分析是为了验证不同假设或结果时分析结果的影响程度,它是验证数据可靠性的方法。随着医疗机构药品集中招标采购的强化,势必促使药品价格逐渐降低,而劳动力的价格及住院费用有所提高。假设药品成本降价10%,实验室检验费、检查费用增加10%,住院费用增长5%,则总成本将发生相应的变化,由此进行敏感度分析。由表7可见,药费相应降低时,A组成本(C)和C/E仍明显高于B组且具有统计学意义($P<0.05$),说明药品价格在一定范围内变动不会影响本结果。

表7 敏感度分析

Table 7 Analysis on sensitivity

组别	调整成本(C)/元	有效率(E)/%	C/E
A	16 014.36	46.15	347.01
B	9 608.48*	50.00	192.17

与A组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs A group

4 讨论

胃癌化疗多是以5-氟尿嘧啶联合铂类为核心方案,但是由于5-氟尿嘧啶半衰期短,通常需通过缓慢静脉滴注以延长其作用时间提高其疗效,这对临床实际使用具有一定影响。口服5-氟尿嘧啶的前药能较好的解决这个难题。

紫杉类药物和卡培他滨广泛试用于晚期胃癌的临床治疗,在胃癌化疗方案中卡培他滨是一种新型口服氟尿嘧啶氯甲酸酯类抗肿瘤药物,属于5-氟尿嘧啶前体药物,口服后经小肠黏膜以原形吸收,随后在肝脏中经羧酸酯酶转化为5-脱氧氟胞苷,然后被胞苷脱氢酶转化为5-脱氧氟尿苷,最后被胸苷磷酸化酶转化为5-氟尿嘧啶,以提高癌细胞内药物浓度而达到靶向治疗目的,而其中间代谢产物并不具有细胞毒性,明显减少了全身的毒性作用,故它有靶向抗癌作用。卡培他滨疗效确切,不良反应少,经胃肠道口服给药并从门静脉吸收,符合胃癌患者病理生理学特点,并且自肝脏进入全身血液循环后,药物可再次进入肿瘤形成二次打击,疗效可靠,应用方便,对胃癌的治疗效果优于5-氟尿嘧啶静脉滴注给药^[2]。

多西他赛是一种半合成的紫杉类抗肿瘤药物,作用部位主要在细胞微管,它通过促进微管聚合,阻断微管解聚及正常重组,使细胞不能进行正常的有丝分裂而停止在G₂/M期,从而发挥抗肿瘤作用^[3],其活性为紫杉醇的1.3~12倍^[4]。多西他赛与卡培他滨联合应用于晚期胃癌,是利用两药作用靶位不同,多西他赛可上调肿瘤组织内的胸苷磷酸化酶的活性而增加卡培他滨疗效,多西他赛和卡培他滨联合应用,两药主要不良反应不交叉^[5],其中卡培他滨主要不良反应为手足综合征,多西他赛主要不良反应为白细胞减少,因此联合用药的安全性可以得到保证。

替吉奥胶囊由替加氟、吉美嘧啶(CDHP)及奥替拉西钾(OXO)按1:0.4:1(物质的量比值)组成,即每粒替吉奥胶囊中含替加氟20 mg, OXO 19.6 mg, CDHP 5.8 mg, 替加氟是5-氟尿嘧啶的前药,可在小肠吸收,当替加氟进入人体后,可在肝脏线粒体P-450代谢酶系的作用下转变为5-氟尿嘧啶^[6]; CDHP抑制二氢嘧啶脱氢酶,阻止5-氟尿嘧啶被降解,延长其半衰期;而OXO能够特异性抑制肠道黏膜细胞内乳清酸核糖转移酶,阻断5-氟尿嘧啶的磷酸化,并使5-氟尿嘧啶的酸化产物降低,

从而减少了胃肠道的不良反应^[7]。目前,替吉奥胶囊在日本已成为治疗晚期胃肠道恶性肿瘤的一线药物。多西他赛与替吉奥胶囊抗肿瘤作用机制不同,却有协同抗肿瘤作用^[8],在一些I期临床研究中表明,多西他赛与替吉奥胶囊联用具有更好的抗肿瘤效应以及良好的耐受性^[9]。

本文通过两种不同治疗方案的临床分析得出疗效评定中A组RR为46.15%, B组为50.00。两组用药方案主要不良反应为胃肠道反应和血液学毒性,包括粒细胞减少、血小板减少、恶心呕吐,腹泻。本研究中骨髓抑制较常见,其中白细胞减少发生率多见,以轻中度为主,胃肠道反应发生率两组相似,而口腔炎以B组发生率较高,手足综合征则以A组较多,其余不良反应两组相似。可见,两组用药方案对疾病均有疗效,且通过比较两组临床效果不存在显著性差异,不良反应均可耐受。

成本-效果分析的指导思想是以最低的成本去实现确定的计划目标,任何达到目标的计划方案成本越低,该计划方案的效果就越好,即从成本和效果两方面对备选方案之间的经济效果进行评价。本院采用的卡培他滨系进口药品,其成本售价较高。替吉奥胶囊为国产药品,药品单价较低,鉴于两组治疗方案对疾病的治疗效果无显著差异,经药物经济学成本-效果分析A组明显高于B组。

当今,药物的合理利用并不是简单的追求最高疗效,也不是成本越低越好,而是将评价药物的安全性、有效性、经济性相结合,从而达到费用最合理,成本效果的优化统一,从而为医疗决策提供参考,指导临床医师合理用药。本实验中,A组和B组的治疗效果不存在显著性差异,药物经济学成本-效果比,A组明显高于B组。因此替吉奥联合多西他赛能取得较大经济学效益,是较佳方案,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 郝希山,李强.胃癌临床治疗的回顾与展望[J].国外医学:肿瘤学分册,2000,27(1):231.
- [2] Tanaka F, Fukuse T, Wada H, et al. The History, mechanism and clinical use of oral 5-fluorouracil derivative chemotherapeutic agents [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2000, 1(2): 137-164.
- [3] 白桦,申维玺,李先明,等.紫杉醇或草酸铂联合氟尿嘧啶/亚叶酸治疗晚期胃癌的对比研究[J].中国肿瘤临床,2007,34(18):1039-1040.

- [4] Adjei A A, Argiris A, Murren J R. Docetaxel and irinotecan, alone and in combination, in the treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Semin Oncol*, 1999, 26 (5Suppl16): 32.
- [5] Pronk L C, Vasey P, Sparreboom A, *et al*. A phase I and pharmacokinetic study of the combination of capecitabine and docetaxel in patients with advanced solid tumors [J]. *Br J Cancer*, 2000, 83(1): 22.
- [6] 樊翠珍, 初玉平, 戴红. 卡培他滨联合奥沙利铂与替吉奥联合奥沙利铂治疗进展期胃癌的对比研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2011, 16(8): 735.
- [7] 黄志强, 陈森林, 钱钢, 等. 多西他赛联合卡培他滨化疗治疗进展期胃癌术后的研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20(9): 1041.
- [8] Takahashi I, Emi Y, Kakeji Y, *et al*. Increased antitumor activity in combined treatment TS-1 and docetaxel. A preclinical study using gastric cancer xenografts [J]. *Oncology*, 2005, 68(2/3): 130-137.
- [9] Yoshida K, Hirabayashi N, Takiyama W, *et al*. Phase I study of combination therapy with S-1 and docetaxel (TXT) for advanced or recurrent gastric cancer [J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(3b): 1843-1851.

国家食品药品监督管理局提醒关注喜炎平注射液和脉络宁注射液引起的严重过敏

日前, 国家食品药品监督管理局发布了第 48 期《药品不良反应信息通报》, 提示关注喜炎平注射液和脉络宁注射液引起严重过敏反应的问题。

喜炎平注射液的成分是穿心莲内酯磺化物。2011 年 1 月 1 日至 2011 年 12 月 31 日, 国家药品不良反应监测中心病例报告数据库(以下内容称“病例报告数据库”)中有关喜炎平注射液的病例报告数共计 1 476 例, 其中涉及 14 岁以下儿童报告达 1 048 例; 严重病例报告共计 49 例, 其中涉及 14 岁以下儿童报告 28 例。主要不良反应表现为过敏样反应、过敏性休克、紫绀、呼吸困难等。

脉络宁注射液是 2009 版国家基本药物目录品种, 其功能与主治为清热养阴, 活血化瘀。用于血栓闭塞性脉管炎、动脉硬化性闭塞症、脑血栓形成及后遗症、静脉血栓形成等。2011 年 1 月 1 日至 2011 年 12 月 31 日, 国家药品不良反应监测中心病例报告数据库共收到有关脉络宁注射液药品不良反应病例报告 1 500 例, 其中严重病例报告 189 例。严重不良反应主要为呼吸系统损害、全身性损害和心血管系统损害等。

国家食品药品监督管理局建议:

- 1、喜炎平注射液和脉络宁注射液易发生过敏反应, 建议医护人员在用药前详细询问患者的过敏史, 特殊人群和过敏体质者应慎重使用。
- 2、医护人员应严格按照说明书规定的用法用量给药, 不得超剂量使用; 谨慎联合用药, 如确需联合使用其他药品时, 应谨慎考虑与此两种药品的间隔时间以及药物相互作用等问题。
- 3、药品生产企业加强临床合理用药的宣传, 确保产品的安全性信息及时传达给患者和医生; 完善生产工艺、提高产品质量标准, 开展相应安全性研究。

(本刊讯)