

卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期或转移性结直肠癌的成本-效果分析[△]

赵振营*, 郑晓辉, 高 靛, 史桂玲, 张惠娟*(天津市人民医院药学部, 天津 300121)

中图分类号 R956;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4321-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.01

摘要 目的:对卡培他滨联合奥沙利铂(CapeOX方案)和5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙联合奥沙利铂(mFOLFOX6方案)治疗晚期或转移性结直肠癌进行经济学评价。方法:基于CapeOX方案和mFOLFOX6方案治疗晚期或转移性结直肠癌疗效评价的Meta分析结果,各方案的终点结局为用药后不同疾病状态。以直接医疗成本进行成本计算,用TreeAge Pro软件构建决策树,进行成本-效果分析及敏感性分析。结果:与mFOLFOX6组比较,CapeOX组的成本-效果比值大,影响因素分析及单因素敏感性分析表明成本-效果分析的结果在有些情况下不太稳定,如采用国内品牌卡培他滨计算成本则CapeOX组的成本-效果比值小。结论:CapeOX组和mFOLFOX6组疗效相当,而成本-效果分析表明完成相应治疗周期后,采用国内品牌卡培他滨的CapeOX组更具有经济学优势。应用该结论时要注意相关概率和成本选择对结果稳定性的影响。

关键词 卡培他滨;奥沙利铂;结直肠癌;成本-效果分析;TreeAge Pro软件;敏感性分析

Cost-effectiveness Analysis of Capecitabine Combined with Oxaliplatin for Advanced or Metastatic Colorectal Cancer

ZHAO Zhen-ying, ZHENG Xiao-hui, GAO Liang, SHI Gui-ling, ZHANG Hui-juan (Dept. of Pharmacy, Tianjin Municipal People's Hospital, Tianjin 300121, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the economic significance of capecitabine combined with oxaliplatin (CapeOX) and 5-fluorouracil/calcium folinate combined with oxaliplatin (mFOLFOX6) for advanced or metastatic colorectal cancer. METHODS: Based on Meta-analysis of efficacy evaluation of CapeOX and mFOLFOX6 treatment for advanced or metastatic colorectal cancer, different disease situations were induced after medication. Direct medical costs were adopted to calculate the cost of each regime; decision tree established with TreeAge Pro software to conduct cost-effectiveness analysis and sensitivity analysis. RESULTS: Compared with mFOLFOX6 regime, the C/E of CapeOX regime was higher. Influential factor analysis and single factor analysis showed that results of cost-effect analysis were not stable under some condition; if domestic capecitabine was used, the C/E of CapeOX regime would be lower. CONCLUSIONS: CapeOX and mFOLFOX6 regimes have similar efficacy; cost-effectiveness analysis shows that after treatment CapeOX regime has economic advantage based on domestic capecitabine. The effects of relative probability and cost selection on the stability of results should be considered when adopting the conclusion.

KEYWORDS Capecitabine; Oxaliplatin; Colorectal cancer; Cost-effectiveness analysis; TreeAge Pro software; Sensitivity analysis

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是临床常见的恶性肿瘤,起病隐匿,早期诊断率低^[1]。目前卡培他滨(Capecitabine)联合奥沙利铂(Oxaliplatin)的CapeOX方案和5-氟尿嘧啶(5-FU)/亚叶酸钙(LV)联合奥沙利铂的mFOLFOX6方案被广泛用于转移性结直肠癌患者的一线治疗^[2]。关于CapeOX与mFOLFOX6方案比较的系统评价的多项报道^[3-4]指出,mFOLFOX6方案与CapeOX方案疗效相当,后者在减少患者用药种类、改变给药途径等方面具有一定的优势,但两种方案经济学评价的报道较少见。

本文主要基于CapeOX与mFOLFOX6方案疗效比较的Meta分析结果^[4],利用TreeAge软件建立决策树模型,进行了两种方案治疗晚期或转移性结直肠癌的成本-效果分析,对于决策影响因素的敏感性进行了讨论,特别是比较了国外品牌和国内品牌卡培他滨对于决策的影响,以期为临床治疗选择提供参考依据。

1 方法

1.1 疗效评价资料来源

两种方案疗效评价数据综合了Cao Y等^[4]的系统评价,其中对于两种方案比较的6项随机对照临床试验(RCT)进行了

[△] 基金项目:国家科技支撑计划子课题-安全合理用药评价和干预技术研究与应用(No.2013BAI06B04Y023134)

* 主管药师,博士。研究方向:临床药学。电话:022-27557161。
E-mail: z.zhenying@gmail.com

通信作者:主任药师。研究方向:药事管理与临床药学。电话:022-27557096。E-mail: rmyyyjk2096@126.com

本栏目协办

南京正大天晴制药有限公司

地址:江苏省南京市玄武区长江路188号德基大厦22层
电话:025-86816983 邮编:210018

Meta分析^[5-10]。

1.2 经济学评价治疗方案选择

根据2013年第3版《结直肠癌临床治疗指南(中国版)》,拟比较的给药方案如下(正常人体表面积1.5~2 m²,本研究中按2 m²计算)。

CapeOX组:奥沙利铂 130 mg/m²静脉滴注>2 h,第1天;卡培他滨 850~1 000 mg/m²,分每天2次口服,第1~14天,随后休息7 d;每3周作为1个周期,共进行6个周期。经过前期临床调查,认为本方案每周期化疗及不良反应于化疗当日作门诊处理。

mFOLFOX6组:奥沙利铂 85 mg/m²静脉滴注2 h,第1天;LV 400 mg/m²静脉滴注2 h,第1天;5-FU 400 mg/m²静脉推注,第1天,然后每天1 200 mg/m²,2 d持续静脉滴注(总量2 400 mg/m²,输注46~48 h);每2周作为1个周期,共进行12个周期。经过前期临床调查,认为本方案每周期化疗及不良反应作住院3 d处理。

1.3 原始成本确定

本研究根据实际情况主要采用直接医疗成本进行经济学评价,所采用的用药成本和相关卫生服务成本价格为天津市“三甲”医院的价格。

本研究中涉及的化疗药物有国外品牌卡培他滨、国内品牌卡培他滨;奥沙利铂、5-FU、LV均为国产常用注射液剂型。因目前临床中广泛使用的卡培他滨是国外品牌,因此本研究的前期成本-效果分析中以此核算成本。检查费用包括尿常规、心电图、生化全项、入院血常规检测首次检查;CT每2个周期评价1次;肝肾功能、血常规、肿瘤标志物(消化系统)每周检查1次。就医疗费用主要包括挂号费、诊疗费、床位费、护理费、精密过滤微量注射器等。根据系统评价中对于CapeOX及mFOLFOX6方案不良反应报道^[4]及临床实际情况,两种方案不良反应处理费用主要包括阿托司琼和泮托拉唑缓解恶心呕吐、抑酸,康惠尔贴和硫酸镁溶液外敷缓解静脉炎,地塞米松预防过敏,多糖铁复合物缓解贫血;mFOLFOX6方案在前4个周期使用了重组人粒细胞刺激因子缓解骨髓抑制。

1.4 模型构建及效果赋值

根据肿瘤患者化疗后健康状态发展规律,选取了肿瘤治疗具代表性的效果指标,同时结合文献报道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、疾病进展。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、疾病进展率,#代表互补概率。对各结局效果赋值分别为疾病缓解:100,疾病稳定:100,疾病进展:0。后续对于效果赋值进行了敏感性分析。

1.5 经济学评价的结局指标

1.5.1 成本-效果比(Cost-effectiveness ratio, C/E)。定义为C/E=直接成本/(治疗后的疗效均值-治疗前的疗效均值)。

1.5.2 增量成本-效果比(Incremental cost effectiveness ratio, ICER)。定义为CapeOX组相对于mFOLFOX6组的增量成本与增量效果之比。

1.6 分析方法

1.6.1 统计方法。疗效比较对计数数据,以百分率或构成比作描述性统计分析。两种方案间比较,用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.6.2 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,TreeAge Pro 2009决策分析软件构建了决策树,进行了成本-效果分析及敏感性分析并作图。敏感性分析中各项费用的替代假设为“初始赋值 $\pm 50\%$ ”,能覆盖常规波动范围,以尽量校正数据采集过程的偏差;治疗效果赋值的替代假设为疾病缓解与疾病稳定赋值为50,疾病进展仍赋值为0。

2 结果

2.1 疗效评价的结果

疗效评价的结果提取自文献报道^[4],CapeOX组与mFOLFOX6方案比较,疗效评价结果见表1。两种方案疾病缓解率、疾病稳定率差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 CapeOX组与mFOLFOX6方案疗效比较

Tab 1 Comparison of therapeutic efficacy between CapeOX and mFOLFOX6 regime

研究文献	组别	例数	疾病缓解例数	疾病稳定例数
Comella P, 2009 ^[9]	CapeOX组	158	30	29
	mFOLFOX6组	164	17	40
Cassidy J, 2008 ^[10]	CapeOX组	317	117	
	mFOLFOX6组	317	117	
Ducreux M, 2011 ^[5]	CapeOX组	156	60	
	mFOLFOX6组	150	64	
Porschen R, 2007 ^[7]	CapeOX组	241	116	
	mFOLFOX6组	233	126	
Diaz-Rubio E, 2007 ^[8]	CapeOX组	171	64	49
	mFOLFOX6组	171	78	43
Martoni AA, 2006 ^[6]	CapeOX组	62	27	20
	mFOLFOX6组	56	27	13
汇总	CapeOX组		37.47%*	25.06%*
	mFOLFOX6组		39.32%	24.55%

与mFOLFOX6方案比较: * $P>0.05$

vs. mFOLFOX6 regime: * $P>0.05$

2.2 直接医疗成本的构成

两种方案的直接医疗成本及构成见表2。CapeOX组合计直接医疗成本为46 812.86元,mFOLFOX6组合计直接医疗成本为42 224.26元,CapeOX组高于mFOLFOX6组。

表2 医疗成本及构成比较[元(%)]

Tab 2 Comparison of medical cost (yuan) and constituent [yuan (%)]

组别	化疗药费	检查费用	就医费用 (护理费+诊疗费+住院费)	不良反应 处理费用	合计
CapeOX组	36 490.02 (77.95)	8 390 (17.92)	448.38 (0.96)	1 484.46 (3.17)	46 812.86 (100)
mFOLFOX6组	18 671.28 (44.22)	14 210 (33.65)	4 592.22 (10.88)	4 750.76 (11.25)	42 224.26 (100)

2.3 决策树模型构建与计算

基于文献报道治疗状态的概率和原始治疗效果赋值,为便于决策树后续敏感性分析,将各部分医疗成本设定为相应变量,利用TreeAge Pro 2009软件构建的成本-效果分析的决策树模型见图1。进一步将各变量赋值,决策树计算结果见图2,表明如果仅基于直接医疗成本和原始治疗效果赋值进行决策判定,mFOLFOX6组的经济效果分析的优势大于CapeOX组,总费用低于CapeOX组,且两种方案的疗效相当。

2.4 成本-效果分析结果

成本-效果分析结果见表3。结果表明两组效果指标值相

近,而CapeOX组的C/E高于mFOLFOX6组,提示按国外品牌卡培他滨计算直接医疗成本的CapeOX组的费用高于mFOLFOX6组。

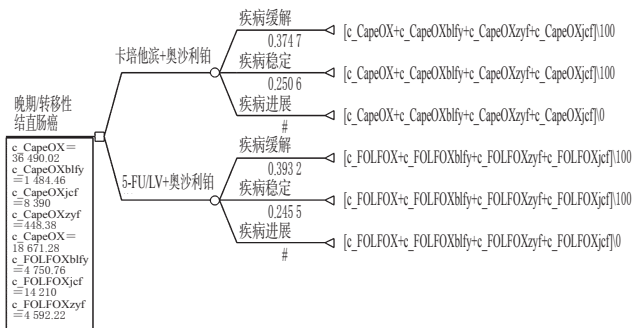


图1 CapeOX组与mFOLFOX6组CEA决策树构建

注:c_CapeOX是CapeOX组6个周期化疗药费,c_CapeOXbly是CapeOX组6个周期不良反应处理费用,c_CapeOXjcf是CapeOX组6个周期检查费用,c_CapeOXzyf是CapeOX组6个周期就医费用;c_FOLFOX是mFOLFOX6组12个周期化疗药费,c_FOLFOXbly是mFOLFOX6组12个周期不良反应处理费用,c_FOLFOXjcf是mFOLFOX6组12个周期检查费用,c_FOLFOXzyf是mFOLFOX6组12个周期就医费用

Fig 1 Structure of CEA decision tree in CapeOX and mFOLFOX6 regime

Note: c_CapeOX means chemotherapy cost of 6 cycles in CapeOX regime. c_CapeOXbly means treatments for ADRs cost of 6 cycles in CapeOX regime. c_CapeOXjcf means examination cost of 6 cycles in CapeOX regime. c_CapeOXzyf means hospitalization cost of 6 cycles in CapeOX regime. c_FOLFOX means chemotherapy cost of 12 cycles in mFOLFOX6 regime. c_FOLFOXbly means treatments cost for ADRs of 12 cycles in mFOLFOX6 regime. c_FOLFOXjcf means examination cost of 12 cycles in mFOLFOX6 regime. c_FOLFOXzyf means hospitalization cost in mFOLFOX6 regime

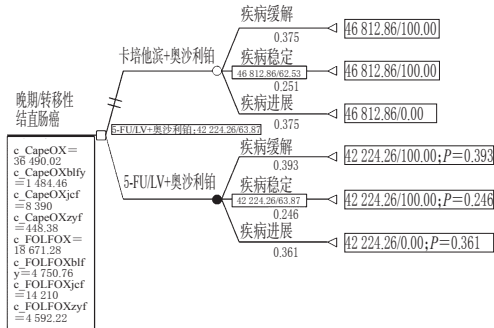


图2 CapeOX组与mFOLFOX6组CEA决策树计算

Fig 2 Calculation of CEA decision tree in CapeOX and mFOLFOX6 regime

表3 CapeOX组与mFOLFOX6组的成本-效果分析结果比较

Tab 3 Comparison of cost-effectiveness analysis of CapeOX and mFOLFOX6 regime

项目	成本(C),元	效果指标值 (期望有效率,E),%	C/E	ICER
CapeOX组	46 812.86	62.53	748.65	-3 424.33
mFOLFOX6组	42 224.26	63.87	661.10	

2.5 敏感性分析结果

2.5.1 影响分析。采用暴风图分析,将各参数对结果的影响

按其敏感性从大到小排序,见图3。结果表明mFOLFOX6组化疗药费对结果的影响最大,其次是CapeOX组的化疗药费,后面依次是mFOLFOX6组检查费用、mFOLFOX6组不良反应处理费用、mFOLFOX6组住院费用;而CapeOX组住院费用、CapeOX组检查费用、CapeOX组不良反应处理费用等参数的敏感性很小。

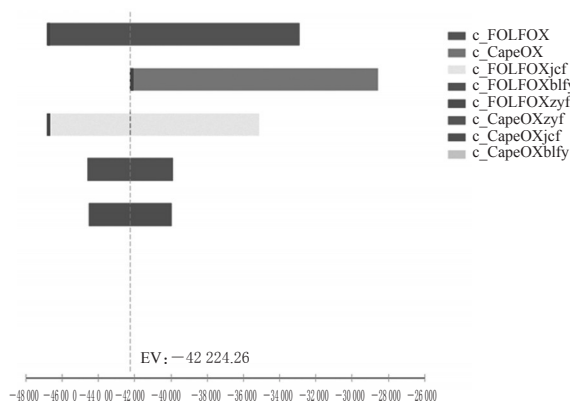


图3 影响因素分析暴风图

Fig 3 Tornado analysis of influential factors

2.5.2 单因素敏感性分析。考虑到实际医疗过程中,检查费用相对稳定、波动较小,而不良反应处理费用常因选择的药物不同而发生波动,因此综合上述暴风图分析及医疗实际选择了CapeOX组化疗药费、mFOLFOX6组化疗药费、CapeOX组不良反应处理费用、mFOLFOX6组不良反应处理费用、mFOLFOX6组检查费用这5个变量进行单变量敏感性分析,见图4。治疗效果初始赋值主化后CEA决策树计算见图5。结果表明,CapeOX组化疗药费、mFOLFOX6组化疗药费、mFOLFOX6组检查费发生±50%变化时,结局不稳定发生逆转;而mFOLFOX6组化疗药费、mFOLFOX6组检查费发生±25%变化时,结局仍稳定;而其他因素对结局影响较小,如CapeOX组不良反应处理费用、mFOLFOX6组不良反应处理费用、治疗效果赋值,进行敏感性分析时较为稳定,在±50%的范围内,结局未发生逆转。其他因素稳定,其波动变化对决策结果影响不明显。

采用国内品牌卡培他滨的CapeOX组与mFOLFOX6组CEA决策树计算,见图6。结果表明卡培他滨价格下降后,CapeOX组的总成本降低,进而C/E值小于mFOLFOX6组,成为决策优选。

3 讨论

卡培他滨作为晚期结肠癌患者的化疗用药,国内外许多文献也有相关报道,卡培他滨治疗此类患者的疗效至少是与5-FU/LV相当的,且其毒副作用较少、口服方便,是许多患者的首选^[2]。奥沙利铂是第三代铂类抗癌药,因其作用靶点在DNA,相对其他铂类药具有更强的DNA结合率,增强了对DNA的抑制作用。奥沙利铂与氟尿嘧啶类药具有协同作用,奥沙利铂还可上调肿瘤方案组织内的胸苷磷酸化酶,增加卡培他滨抗肿瘤作用。卡培他滨及奥沙利铂的靶向性不仅提高了肿瘤组织内的药物浓度,还明显减少了对正常组织的毒性作用^[3]。近年来,CapeOX方案因安全可靠以及用药方便,在结肠癌的联合化疗中受到越来越多的关注。

系统评价文献报道两种方案疗效是相当的^[4]。因目前在

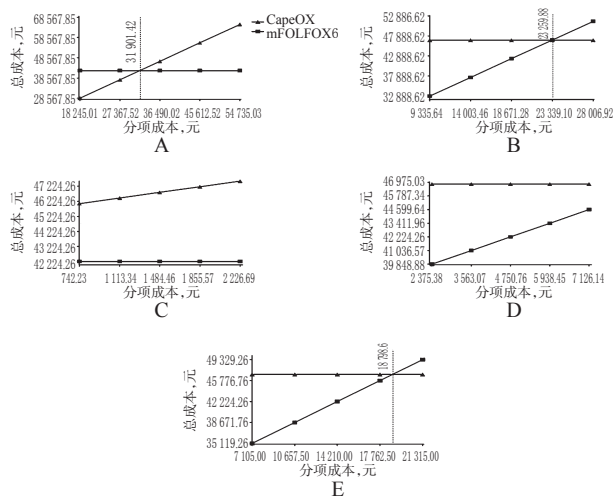


图4 主要影响因素敏感性分析

A. CapeOX组化疗药费价格变化敏感性分析; B. mFOLFOX6组化疗药费价格变化敏感性分析; C. CapeOX组不良反应处理费用价格变化敏感性分析; D. mFOLFOX6组不良反应处理费用价格变化敏感性分析; E. mFOLFOX6组检查费用价格变化敏感性分析

Fig 4 Sensitivity analysis of main influential factors

A. sensitivity analysis of chemotherapy cost in CapeOX regime; B. sensitivity analysis of chemotherapy cost in mFOLFOX6 regime; C. sensitivity analysis of treatment cost for ADRs in CapeOX regime; D. sensitivity analysis of treatment cost for ADRs in mFOLFOX6 regime; E. sensitivity analysis of examination cost in mFOLFOX6 regime

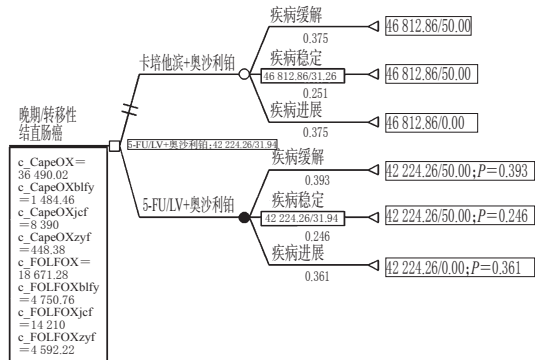


图5 治疗效果初始赋值变化后CEA决策树计算

Fig 5 Calculation of CEA decision tree with effectiveness value changed

临床广泛使用的卡培他滨是国外品牌,在直接医疗成本中,mFOLFOX6组的成本低于CapeOX组的成本。通过暴风图以及各单因素分析发现,CapeOX组药物成本、mFOLFOX6组药物成本、mFOLFOX6组检查费发生±50%变化时,结局不稳定;mFOLFOX6组药物成本、mFOLFOX6组检查费发生±25%变化时,结局仍稳定。值得注意的是,CapeOX组化疗药费的敏感性分析结果提示当CapeOX组化疗药费降低到31 901.62元,CapeOX组化疗药费开始低于mFOLFOX6组,决策树计算结果开始转变为推荐CapeOX组。调研发现已有国内品牌的卡培他滨上市,并且有较大价格优势,因此根据国内品牌卡培他滨价格再次进行了决策树分析。结果显示卡培他滨价格下降后,CapeOX组的总成本降低,进而C/E值小于mFOLFOX6组,CapeOX成为决策优选。

mFOLFOX6组除奥沙利铂外,每个周期的化疗药物费用

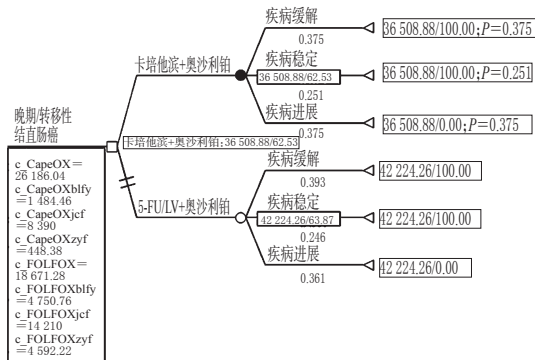


图6 采用国内品牌卡培他滨的CapeOX组与mFOLFOX6组CEA决策树计算

Fig 6 Calculation of CEA decision tree with domestic capecitabine in CapeOX and mFOLFOX6 regime

较低,住院费用在整体治疗费用中所占比例较高。分析原因为mFOLFOX6方案因给药时间长、程序复杂,以住院治疗静脉输液为基础,住院费、护理费、不良反应处理费等会提高;而CapeOX组无需繁杂的护理,以门诊输液和回家口服为主,在院天数和次数少,门诊给药方便可行,减少了感染和血栓性疾病的发生,患者的生活质量提高,也更容易被患者和医务人员接受。可见CapeOX组隐性成本比FOLFOX方案低。选用国外品牌卡培他滨的CapeOX组药品费用高、药占比高、医保报销比例低,很大程度上阻碍了CapeOX组的应用。因条件所限,本研究的成本构成并未考虑间接成本和隐性成本,如误工费、陪护费、精神费用、家属的路途往返费用等。可以说,如果计算时包含间接成本和隐性成本,CapeOX组的总费用可能与mFOLFOX6组总费用相当或更低,而且选择国内品牌的卡培他滨则价格优势更明显。

成本-效果分析是一种用来比较卫生保健干预成本和获益的技术,是卫生经济学中很有效的评价工具,用于来定性定量地推断干预的最佳资源配置途径^[1]。循证医学背景下,最佳方案的选择不仅要疗效可靠,而且成本也要符合经济学要求,科学而经济的治疗方案应为优选。凭借经济学评价方法作出最佳决策方案服务于患者,也逐渐将成为临床医师及药师不可回避的工作内容。

综上所述,基于TreeAge Pro 2009软件构建决策树的成本效果分析方法科学严谨,便于量化查找及确认相关影响因素,有助于临床科学合理用药决策,值得推广。基于该方法对卡培他滨联合奥沙利铂治疗晚期或转移性结直肠癌进行成本效果分析表明,该方案与mFOLFOX6组相比疗效可靠、使用方便、相对安全、患者接受度高,特别是选用国产品牌的卡培他滨会有明显的价格优势。

参考文献

[1] Goldberg RM, Meropol NJ, Taberero J. Accomplishments in 2008 in the treatment of advanced metastatic colorectal cancer[J]. *Gastrointest Cancer Res*, 2009, 3(5 Suppl 2): 23.
 [2] 周俊翔,余文韬,徐珽,等. XELOX方案与FOLFOX方案治疗转移性结直肠癌的系统评价[J]. *中国药房*, 2012, 23(14): 1 295.
 [3] 虞海红,陈建. FOLFOX与XELOX方案治疗晚期结直肠癌毒性表现的系统评价[J]. *中国现代应用药学*, 2013, 30(11): 1 245.

我院2011—2013年抗肿瘤药使用分析

周虹^{1*}, 蔡文杰², 林志强¹(1.福建医科大学附属泉州第一医院药剂科, 福建泉州 362000; 2.福建医科大学附属泉州第一医院放疗科, 福建泉州 362000)

中图分类号 R979.1; R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)46-4325-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.46.02

摘要 目的:了解我院抗肿瘤药的使用情况及趋势。方法:结合我院肿瘤分类构成情况,采用用药频度(DDDs)和金额排序法对2011—2013年我院抗肿瘤药的应用情况进行分析。结果:各年度肺癌、乳腺癌、食管癌构成排序均居前3位。植物来源的抗肿瘤药及其衍生物、抗代谢药和其他抗肿瘤药各年度销售金额均居前3位,约占总销售金额的80%;多西他赛、紫杉醇销售金额连续3年均居前3位;各年度DDDs排序前3位均为卡培他滨、替吉奥、氟尿嘧啶。结论:我院抗肿瘤用药倾向于抗代谢药,而紫杉烷类、铂类应用也较多,但分子靶向药品种少、市场份额小。

关键词 闽南地区;抗肿瘤药;销售金额;用药频度;日均费用

Analysis of the Utilization of Antitumor Drugs in Our Hospital from 2011 to 2013

ZHOU Hong¹, CAI Wen-jie², LIN Zhi-qiang¹(1. Dept. of Pharmacy, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fujian Quanzhou 362000, China; 2. Dept. of Radiation Oncology, Quanzhou First Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fujian Quanzhou 362000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the application and trend of antitumor drugs in our hospital. METHODS: Combined with the composition of tumor, the utilization of antitumor drugs in our hospital from 2011 to 2013 was analyzed statistically in terms of consumption sum and DDDs. RESULTS: Top 3 tumors in the list of composition ranking were lung cancer, breast cancer and esophageal cancer for 3 consecutive years. Top 3 drugs varieties in the list of consumption sum were antitumor drug and its derivative, antimetabolites and other antitumor drug, which accounted for nearly 80% of total consumption sum. Docetaxel and paclitaxel occupied the first 3 places in the list of consumption sum in 3 years. Top 3 drugs in the list of DDDs were capecitabine, S-1 and fluorouracil. CONCLUSIONS: Medication regimen tends to antimetabolites, while platinum and taxanes are used frequently. But the targeted drug is poor in variety and market share.

KEYWORDS Southern Fujian; Antitumor drugs; Consumption sum; DDDs; DDC

- [4] Cao Y, Liao C, Tan A, *et al.* Capecitabine plus oxaliplatin vs fluorouracil plus oxaliplatin as first line treatment for metastatic colorectal cancer - meta-analysis of six randomized trials[J]. *Colorectal Dis*, 2010, 12(1):16.
- [5] Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, *et al.* Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(3):682.
- [6] Martoni AA, Pinto C, Di Fabio F, *et al.* Capecitabine plus oxaliplatin (xelox) versus protracted 5-fluorouracil venous infusion plus oxaliplatin (pvifox) as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a GOAM phase II randomised study (FOCA trial)[J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(18):3 161.
- [7] Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, *et al.* Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(27):4 217.
- [8] Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, *et al.* Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(27):4 224.
- [9] Comella P, Massidda B, Filippelli G, *et al.* Randomised trial comparing biweekly oxaliplatin plus oral capecitabine versus oxaliplatin plus i.v. bolus fluorouracil/leucovorin in metastatic colorectal cancer patients: results of the Southern Italy Cooperative Oncology Study 0401[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(2):217.
- [10] Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, *et al.* Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12):2 006.
- [11] Baio G, Russo P. A decision-theoretic framework for the application of cost-effectiveness analysis in regulatory processes[J]. *Pharmacoeconomics*, 2009, 27(8):645.

(收稿日期:2014-02-12 修回日期:2014-09-15)

*药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:0595-22277221。E-mail: banny_80p@msn.cn