

## Analiza efektywności kosztów leczenia pacjentów chorych na raka jelita grubego wg schematu FOLFOX4 i XELOX

Jakub Płaczek<sup>1</sup>, Małgorzata Feldheim<sup>1</sup>, Bogdan Żurawski<sup>2</sup>, Jerzy Krysiński<sup>1</sup>

**Wstęp.** Porównanie kosztów alternatywnych schematów leczenia jest podstawą racjonalizacji i opłacalności terapii chorób nowotworowych. Celem pracy było porównanie dwóch alternatywnych schematów leczenia raka jelita grubego w III i IV stopniu zaawansowania (FOLFOX4 i XELOX).

**Materiał i metody.** Przeprowadzono retrospektywną analizę efektywności kosztów, w której uwzględniono 100 pacjentów leczonych w Centrum Onkologii w Bydgoszczy w latach 2008–2011. Miarą skuteczności leczenia był czas przeżycia chorych. Dane dotyczące średniego czasu przeżycia chorych uzyskano z badań klinicznych. Analizę wykonano z perspektywy płatnika.

**Wyniki.** Koszt całkowity leczenia w przeliczeniu na jednego pacjenta wyniósł w grupie FOLFOX4 33 879,13 zł ze średnim czasem przeżycia 2,27 roku. W schemacie XELOX średni koszt leczenia jednego pacjenta wyniósł 20 023,96 zł, ze średnim czasem przeżycia 1,97 roku. Inkrementalny wskaźnik efektywności kosztów uzyskania dodatkowej jednostki wyniku przy zastosowaniu droższego schematu leczenia oszacowano na poziomie 46 183,47 zł.

**Wnioski.** Z porównywanych schematów leczenia raka jelita grubego w III i IV stadium zaawansowania stosowanych w Centrum Onkologii w Bydgoszczy droższym i jednocześnie skuteczniejszym jest schemat FOLFOX4.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2016; 1, 3: 254–260

**Słowa kluczowe:** FOLFOX4, XELOX, efektywność kosztów, rak, jelito grube

### Wstęp

Rak jelita grubego należy do coraz częstszych nowotworów występujących w Polsce oraz krajach wysoko rozwiniętych. Dane epidemiologiczne wskazują na wzrastający stopień zachorowalności i umieralności wraz z wiekiem zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn [1].

Podstawową metodą leczenia raka jelita grubego, zwłaszcza we wczesnych stadiach, jest zabieg chirurgiczny. Dotyczy to szczególnie raka odbytnicy, przy którym skuteczność innych metod leczenia nie została potwierdzona [2]. Zakres resekcji uzależniony jest od lokalizacji guza, unaczynienia obszaru objętego chorobą oraz stopnia zaawansowania [3, 4].

Mimo dominacji chirurgii w leczeniu raka jelita grubego znaczący wpływ na zwiększenie odsetka przeżyć pięcioletnich i wydłużenie czasu wolnego od choroby ma zastosowanie chemioterapii adiuwantowej (schematy oparte na 5-fluorouracylu, folinianie wapnia lub folinianie disodowym, kapecytynie i oksaliplatynie). Farmakologiczne leczenie nowotworu może mieć także charakter terapii neoadiuwantowej (samodzielnie i w skojarzeniu z radioterapią) lub leczenia paliatywnego. Schematy lekowe zawierają także irynotekan, bewacyzumab oraz cetuksymab [1].

W ostatnich latach w ośrodkach zagranicznych przeprowadzono kilka analiz farmakoekonomicznych porównujących

<sup>1</sup>Katedra Technologii Postaci Leku, Pracownia Farmakoekonomiki i Ustawodawstwa Farmaceutycznego, Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup>Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy

#### Artykuł w wersji pierwotnej:

Płaczek J, Feldheim M, Żurawski B, Krysiński J. Cost-effectiveness analysis of treatment of patients with colorectal cancer with FOLFOX4 and XELOX regimens. *NOWOTWORY J Oncol* 2016; 66: 470–476.  
Należy cytować wersję pierwotną.

**Tabela I.** Charakterystyka pacjentów

| Schemat leczenia                              | FOLFOX4 | XELOX |
|---|---------|-------|
| Liczba pacjentów z III stopniem zaawansowania | 33      | 23    |
| Liczba pacjentów z IV stopniem zaawansowania  | 27      | 17    |
| Średnia wieku pacjentów                       | 60,43   | 60,88 |
| Liczba mężczyzn                               | 30      | 24    |
| Liczba kobiet                                 | 30      | 16    |

lekowe schematy leczenia nowotworów jelita grubego [5–8]. Z analiz tych wynika, że bardziej opłacalnym schematem jest XELOX. Należy jednak podkreślić, że ze względu na różną sytuację finansową służby zdrowia, różne ceny leków i podejście płatnika publicznego, trudno jest porównywać wyniki badań farmakoekonomicznych wykonanych za granicą do warunków w Polsce.

Celem niniejszej pracy jest retrospektywne porównanie kosztów i efektów chemioterapii opartej na schematach FOLFOX4 oraz XELOX, stosowanych u pacjentów chorych na raka jelita grubego w III i IV stopniu zaawansowania w Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy.

Analiza pozwoliła określić rozkład kosztów ponoszonych w związku ze stosowanymi schematami leczenia oraz wskazać, który schemat stanowi lepszą metodę leczenia w aspekcie koszty/korzyści.

## Material i metody

W retrospektywnej analizie uwzględniono dokumentację chorób 100 pacjentów leczonych w przychodni i szpitalu Centrum Onkologii im. prof. F. Łukaszczyka w Bydgoszczy w latach 2008–2011. Do badań kwalifikowano pacjentów wg następujących kryteriów: leczenie w Centrum Onkologii w Bydgoszczy, rozpoznanie potwierdzone histopatologicznie, III i IV stopień zaawansowania, przeprowadzony zabieg chirurgiczny i zastosowanie w I rzucie chemioterapii schematu FOLFOX4 (60 pacjentów) lub XELOX (40 pacjentów). Podstawowe dane charakteryzujące pacjentów zebrano w tabeli I.

W badaniu zastosowano analizę efektywności kosztów, prowadzoną zgodnie z wytycznymi dobrej praktyki farmakoekonomicznej. Kryterium oceny efektywności leczenia był średni czas przeżycia pacjentów. Badanie przeprowa-

dzono z perspektywy płatnika. Ceny leków dotyczą danych z listopada 2014 r.

W obu porównywanych schematach leczenia uwzględniono następujące rodzaje bezpośrednich kosztów medycznych: hospitalizację, leczenie ambulatoryjne, badania diagnostyczne, koszty cytostatyków i ich przygotowania, koszty innych leków, w tym zastosowanych w łagodzeniu działań niepożądanych i powikłań hematologicznych, koszty radioterapii i konsultacji lekarskich.

## Wyniki

### Koszty hospitalizacji

Koszty hotelowe i czas pobytu w szpitalu oraz koszty hospitalizacji w trybie jednodniowym przedstawiono w tabeli II. W analizie uwzględniono koszty hospitalizacji, które wynikały z leczenia choroby podstawowej, badań diagnostycznych, działań ubocznych stosowanych leków oraz pogorszenia stanu ogólnego pacjentów. Leczenie ambulatoryjne stosowano u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, wykazujących dobrą tolerancję leczenia chemicznego lub w przypadku braku miejsca na oddziale.

Łączny pobyt w szpitalu pacjentów leczonych wg schematu FOLFOX4 wyniósł 2201 dni, co daje średnio 36,7 dnia na jednego pacjenta, przy średnim koszcie 20 439 zł. Łączny czas hospitalizacji pacjentów leczonych według schematu XELOX wyniósł 443 dni, co daje 11,08 dnia średnio na jednego pacjenta, ze średnim kosztem 6186,70 zł.

Czas hospitalizacji w trybie jednodniowym w grupie FOLFOX4 wyniósł łącznie 71 dni ze średnią na jednego pacjenta 1,18 dnia, ze średnim kosztem 553,80 zł, a w grupie XELOX odpowiednio 265 i 6,63 dnia, ze średnim kosztem 3219,70 zł. Koszty hospitalizacji ambulatoryjnej obliczono według stawki zakontraktowanej w Narodowym Funduszu Zdrowia, która wynosiła 468 zł na jednego pacjenta. Różnica w kosztach hospitalizacji jednodniowej pomiędzy analizowanymi schematami leczenia była znaczna i wynosiła 95 562 zł w zestawieniu ogólnym, a w przeliczeniu na 1 pacjenta — 2665,95 zł. Wyższy koszt hospitalizacji w trybie jednodniowym generuje schemat XELOX, co wynika z ambulatoryjnego charakteru tego programu.

### Koszty badań diagnostycznych

Koszty badań diagnostycznych podzielono na dwie grupy: laboratoryjne i obrazowe. Wśród badań laboratoryjnych

**Tabela II.** Czas i koszty hospitalizacji (H) i ambulatoryjne (A)

| Schemat | Pobyt (dni) |     |        |      | Koszt (PLN) |         |           |         |
|---------|-------------|-----|--------|------|-------------|---------|-----------|---------|
|         | Ogółem      |     | Średni |      | Całkowity   |         | Średni    |         |
|         | H           | A   | H      | A    | H           | A       | H         | A       |
| FOLFOX4 | 2201        | 71  | 36,68  | 1,18 | 1 226 368   | 33 228  | 20 439,47 | 553,8   |
| XELOX   | 443         | 265 | 11,08  | 6,63 | 247 468     | 128 790 | 6186,7    | 3219,75 |

najczęściej oznaczano u pacjentów poziom enzymów wątrobowych, kreatyniny i mocznika. Często wykonywano także morfologię krwi i morfologię z rozmazem lub liczbą bezwzględną neutrofilii.

Do najczęściej wykonywanych badań obrazowych w obu grupach pacjentów należały: USG jamy brzusznej, zdjęcie klatki piersiowej PA i boczne, a także badanie histopatologiczne.

Wyższy koszt badań diagnostycznych generuje schemat FOLFOX4. Różnica między analizowanymi grupami wynosi 70624,60 zł, a w przeliczeniu na 1 pacjenta 212 zł. Wyższy koszt diagnostyki w grupie FOLFOX4 wynika z częstszego wykonywania morfologii krwi, morfologii z rozmazem i kosztownych badań obrazowych jak np. kolonoskopia, TK jamy brzusznej z kontrastem i bez kontrastu.

### Koszty leków

Składowymi kosztów farmakoterapii były: koszty chemioterapii I rzutu oraz chemioterapii kolejnych rzutów le-

cytostatyki, progresję bądź też wznowę choroby. W takich przypadkach wdrażano chemioterapię II rzutu, a przy braku poprawy podawano inne cytostatyki.

W obu grupach pacjentów, najczęściej w ramach chemioterapii kolejnych rzutów, stosowano schematy CLF1 (irynotekan, fluorouracyl i folinian wapnia) i LF4 (fluorouracyl *i.v.* wlew oraz fluorouracyl *i.v.* bolus w połączeniu z folinianiem wapnia). W tabeli III przedstawiono koszty farmakoterapii w analizowanych grupach. Największy udział w całkowitych kosztach leków w obu badanych grupach mają cytostatyki.

### Koszty leczenia powikłań hematologicznych

Jednym z najczęstszych powikłań hematologicznych chemioterapii w badanej grupie pacjentów była neutropenia, stąd też u chorych z grupy FOLFOX4 często stosowano filgastrim. W grupie XELOX odnotowano występowanie ciężkiej niedokrwistości. Pacjentom przetaczano wówczas koncentrat krwinek czerwonych.

Tabela III. Koszt leków w badanych grupach

| Źródło kosztów                       | Koszt (PLN) |                      |       |           |                      |       |
|--------------------------------------|-------------|----------------------|-------|-----------|----------------------|-------|
|                                      | FOLFOX4     |                      |       | XELOX     |                      |       |
|                                      | Całkowity   | Średni na 1 pacjenta | %     | Całkowity | Średni na 1 pacjenta | %     |
| Chemioterapia                        | 448 201,5   | 7470,05              | 99,4  | 256 401,3 | 6410,03              | 99,16 |
| Leki przeciwbólowe                   | 1419,87     | 23,66                | 0,27  | 1160,45   | 29,01                | 0,45  |
| Leki wpływające na układ pokarmowy   | 154,18      | 2,57                 | 0,03  | 28,77     | 0,72                 | 0,006 |
| Leki wpływające na układ krzepnięcia | 721,01      | 12,02                | 0,14  | 468,59    | 11,71                | 0,11  |
| Leki psychotropowe                   | 69,60       | 1,16                 | 0,013 | 35,09     | 0,88                 | 0,008 |
| Pozostałe leki                       | 47,58       | 0,79                 | 0,009 | 50,86     | 1,27                 | 0,011 |
| Płyny infuzyjne                      | 465,26      | 7,75                 | 0,09  | 430,45    | 10,76                | 0,1   |
| Ogółem                               | 451 079     | 7517,98              | 100   | 258 575,5 | 6464,38              | 100   |

czenia po niepowodzeniu I rzutu, koszty przygotowania cytostatyków, leków osłonowych (najczęściej ondasetron, metoklopramid i ornityna), płynów infuzyjnych, leków przeciwbólowych, psychotropowych oraz innych leków.

Pacjenci leczenia wg schematu FOLFOX4 otrzymywali w pierwszym dniu oksaliplatinę w dawce 85 mg/m<sup>2</sup>, folinian wapnia w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> w dniu 1. i 2. we wlewie 2-godzinnym oraz fluorouracyl w dawce 400 mg/m<sup>2</sup> w bolusie w dniu 1. i następnie 600 mg/m<sup>2</sup> we wlewie 22-godzinnym w dniu 1. oraz 2. Leczenie trwało 6 miesięcy w 12 cyklach prowadzonych co 2 tygodnie.

W schemacie XELOX podawano kapecytabinę *p.o.* w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> 2 razy na dobę przez 14 dni oraz oksaliplatinę w dawce 130 mg/m<sup>2</sup> *i.v.* w dniu 1. Cykle powtarzano co 3 tygodnie. Leczenie trwało 6 miesięcy.

U pacjentów bardzo często obserwowano objawy znacznej toksyczności stosowanego leczenia, brak odpowiedzi na

Całkowity koszt leczenia powikłań hematologicznych otrzymano, sumując koszt leków stosowanych w neutropenii i niedokrwistości. Koszt ten jest prawie dwukrotnie wyższy w przeliczeniu na 1 pacjenta w grupie XELOX. Różnica ta wynika głównie ze stosowania koncentratu krwinek czerwonych.

### Koszty radioterapii

W obu grupach pacjentów stosowano teloradioterapię paliatywną i przedoperacyjną (jako składową postępowania radykalnego). W grupie FOLFOX4 radioterapię zastosowano u 13 osób, w tym u 6 pacjentów była to radioterapia radykalna przedoperacyjna, u 6 kolejnych pacjentów — paliatywna. U 1 osoby zastosowano oba rodzaje napromieniania.

Radioterapię w grupie XELOX zastosowano łącznie u 3 osób, w tym u 2 osób była to radioterapia radykalna przedoperacyjna, a u 1 osoby — paliatywna.

**Tabela IV.** Koszty całkowite w badanych grupach

| Źródło kosztów            | Koszt (PLN)  |                      |       |            |                      |       |
|---------------------------|--------------|----------------------|-------|------------|----------------------|-------|
|                           | FOLFOX4      |                      |       | XELOX      |                      |       |
|                           | Całkowity    | Średni na 1 pacjenta | %     | Całkowity  | Średni na 1 pacjenta | %     |
| Hospitalizacja            | 1 226 368,00 | 20 439,47            | 60,33 | 247 468,00 | 6186,70              | 30,89 |
| Ambulatorium              | 33 228,0     | 553,8                | 1,64  | 128 790    | 3219,75              | 16,08 |
| Badania diagnostyczne     | 186 433,80   | 3107,23              | 9,17  | 115 809,20 | 2895,23              | 14,46 |
| Leki                      | 451 079      | 7517,98              | 22,19 | 258 575,5  | 6464,38              | 32,3  |
| Powikłania hematologiczne | 460,08       | 7,67                 | 0,02  | 528        | 13,22                | 0,06  |
| Radioterapia              | 82 368       | 1372,8               | 4,05  | 20 592     | 388,2                | 2,57  |
| Konsultacje lekarskie     | 52 810,9     | 880,18               | 2,6   | 29 195,6   | 729,89               | 3,6   |
| Ogółem                    | 2 032 748    | 33 879,13            | 100   | 800 958,3  | 20 023,96            | 100   |

Całkowity koszt napromieniania w grupie FOLFOX4 wynosił 82 368 zł, co daje na jednego pacjenta 1372,80 zł, natomiast w grupie XELOX średni koszt napromieniania jednego pacjenta wynosił 388,20 zł.

### Koszty konsultacji lekarskich

Čzęściej z konsultacji lekarskich korzystali pacjenci z grupy FOLFOX4. Całkowita liczba porad wynosiła 680, a w przeliczeniu na 1 osobę — 11,33; odpowiednio w grupie XELOX 386 i 9,65. W obu grupach dominującym typem porady była porada onkologiczna.

Całkowity koszt porad lekarskich w grupie FOLFOX4 wynosił 52 810,90 zł; w przeliczeniu na jednego pacjenta 880,18 zł. Koszt konsultacji lekarskich w grupie XELOX był niższy i wynosił ogółem 29 195,60 zł; w przeliczeniu na 1 pacjenta 729,89 zł. Wyższe koszty porad lekarskich w pierwszej grupie wynikały z częstszych wizyt pacjentów w poradni onkologicznej i ambulatorium chemioterapii w związku z podawaniem cytostatyków.

### Koszty całkowite

W tabeli IV przedstawiono całkowite koszty leczenia pacjentów chorych na raka jelita grubego w zależności od zastosowanego schematu leczenia.

Całkowity koszt leczenia jednego pacjenta z zastosowaniem schematu FOLFOX4 wynosił 33 879,13 zł. W przypadku schematu XELOX koszt ten był niższy i wynosił 20 023,96 zł. W grupie FOLFOX4 główny udział w kosztach całkowitych mają koszty hospitalizacji (60,33%), a następnie koszty leków (22,19%) i badań diagnostycznych (9,17%). W grupie XELOX dominującą grupę kosztów stanowią koszty leków (32,3% kosztów całkowitych). Znaczny koszt generuje także hospitalizacja, leczenie ambulatoryjne i diagnostyka (odpowiednio: 30,89%, 16,08% i 14,46% kosztów całkowitych). Podobnie jak w schemacie FOLFOX4, najmniejszy udział w kosztach całkowitych mają koszty leczenia powikłań hematologicznych.

### Koszty i efektywność leczenia

Jako kryterium oceny skuteczności dwóch alternatywnych schematów chemioterapii (FOLFOX4, XELOX), przyjęto w niniejszej pracy średni czas przeżycia pacjentów. Ze względu na zbyt krótki okres obserwacji chorych nie uzyskano informacji odnośnie ich zgonów. Do oceny efektów terapeutycznych wykorzystano dane pochodzące z opublikowanych randomizowanych badań klinicznych [5–10]. Wyniki dotyczące średniego czasu przeżycia u pacjentów w III i IV stopniu zaawansowania nowotworu zebrano w tabeli V.

Dłuższy średni czas przeżycia odnotowano u pacjentów leczonych według schematu FOLFOX4 (27,25 miesiąca). W grupie XELOX uzyskano średni czas przeżycia 23,65 miesiąca.

Z opublikowanych badań klinicznych wynika, że skuteczniejszą metodą leczenia raka jelita grubego w III i IV stadium zaawansowania jest chemioterapia według FOLFOX4.

### Koszt inkrementalny

W przeprowadzonej analizie wykazano wyższą skuteczność droższego schematu chemioterapii FOLFOX4 w leczeniu nowotworów jelita grubego w III i IV stadium zaawansowania. O wyborze programu zdrowotnego można zdecydować

**Tabela V.** Średni czas przeżycia u pacjentów w III i IV stadium zaawansowania nowotworu — dane uzyskane z badań klinicznych

| Badanie kliniczne | Średni czas przeżycia (miesiące) |       |
|-------------------|----------------------------------|-------|
|                   | FOLFOX4                          | XELOX |
| [6]               | 40,2                             | 37,8  |
| [7]               | 17,7                             | 18,8  |
| [8]               | 19,7                             | –     |
| [9]               | 31,5                             | –     |
| [10]              | –                                | 19,9  |
| [11]              | –                                | 18,1  |
| Średnia           | 27,25                            | 23,65 |

jednak dopiero po przeprowadzeniu analizy inkrementalnej. Celem analizy inkrementalnej jest określenie dodatkowego kosztu, ponoszonego w związku z wprowadzeniem nowego programu i porównanie go z dodatkowym wynikiem, uzyskanym dzięki realizacji nowego programu. Wynik analizy przedstawiany jest w postaci inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (IWEK), określającego koszt uzyskania dodatkowej jednostki wyniku przy zastąpieniu starego programu nowym lub też to, jakie będą oszczędności zyskane w związku z pogorszeniem wyniku.

$$\text{IWEK} = \frac{(\text{różnica kosztów między porównywanymi kosztami leczenia})}{(\text{różnica wyników między porównywanymi metodami leczenia})}$$

W analizowanym przypadku IWEK wynosi:

$$\text{IWEK} = 33\,879,13 - 20\,023,96 \text{ zł} / 2,27 - 1,97 \text{ (roku)} = 13\,855,04 / 0,3 = 46\,183,47 \text{ zł na rok życia.}$$

Dodatkowy rok życia pacjentów w III i IV stopniu zaawansowania raka jelita grubego, przy stosowaniu droższego i skuteczniejszego schematu chemioterapii „kosztuje” płatnika odpowiednio 46 183,47 zł na każdego pacjenta.

### **Analiza wrażliwości**

Celem zbadania wpływu zmian wartości kluczowych parametrów na końcowy wynik analizy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Analizie poddano wszystkie składowe bezpośredniego kosztu medycznego w zakresie  $\pm 10\%$  wartości podstawowej.

Wpływ zmian wartości poszczególnych parametrów na końcowy wynik analizy zależy od udziału poszczególnych składowych kosztu w średnim koszcie przypadającym na jednego pacjenta. Największy wpływ na zmianę kosztu inkrementalnego mają zmiany kosztów hospitalizacji. Parametry, których zmiany wpłyną znacząco na koszt całkowity, to także koszty ambulatoryjne i koszty leków. Zmiany pozostałych kosztów nie wpływają znacząco na wynik końcowy analizy.

### **Dyskusja**

Pod względem częstości występowania rak jelita grubego zajmuje czołową pozycję w grupie nowotworów przewodu pokarmowego. W ostatnich latach odnotowano znaczną poprawę efektywności leczenia raka jelita grubego w Polsce (odsetek 5-letnich przeżyć wynosi 46% według badania EURO-CARE-4). W porównaniu z krajami Europy Zachodniej i Stanami Zjednoczonymi (wskaźnik 5-letnich przeżyć odpowiednio — 56,2% i 65,5%) wyniki te są jednak nadal niezadowolające. Na gorsze wyniki leczenia raka jelita grubego wpływ ma późne rozpoznanie nowotworu. U ok. 70% pacjentów nowotwór rozpoznawany jest w zaawansowanym stadium o złym rokowaniu (III — ok. 40%, IV — ok. 30%) [15].

Ograniczony budżet służby zdrowia powoduje konieczność wyboru pomiędzy programami o różnej skuteczności i o różnych kosztach. Pomagają w tym analizy farmakoekonomiczne, które poprzez określenie skuteczności i opłacalności alternatywnych programów leczenia ułatwiają podejmowanie racjonalnych decyzji terapeutycznych [12]. W Centrum Onkologii w Bydgoszczy jednym z najczęściej stosowanych schematów leczenia raka jelita grubego jest schemat FOLFOX4. Pod koniec 2008 roku wprowadzono nowy program XELOX.

W przeprowadzonej analizie wykazano, że skuteczniejszym i jednocześnie droższym sposobem leczenia systemowego w raku jelita grubego jest schemat FOLFOX4. Średni koszt leczenia jednego pacjenta w III i IV stopniu zaawansowania wynosi 33 879,13 zł, ze średnim czasem przeżycia 2,27 roku. W przypadku schematu XELOX średni koszt leczenia jednego pacjenta wynosi 20 023,96 zł, a średni czas przeżycia wynosi 1,97 roku. Skuteczność leczenia określono na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych.

W grupie XELOX największy udział w kosztach całkowitych leczenia raka jelita grubego, w III i IV stopniu zaawansowania w Centrum Onkologii w Bydgoszczy ma koszt leków (32,3%). W grupie FOLFOX4 wydatki na leki stanowią 22,19% kosztów całkowitych. W obu analizowanych grupach największy koszt farmakoterapii generują cytostatyki: w grupie XELOX stanowią 99,16%, a w grupie FOLFOX4 — 99,4% kosztów leków. Drugą co do wielkości składową kosztów całkowitych w grupie XELOX są wydatki związane z hospitalizacją chorych (30,89%). W schemacie FOLFOX4 jest to dominująca grupa kosztów (60,33%). Czas hospitalizacji chorych w badanych grupach znacznie się różni i jest prawie czterokrotnie dłuższy w schemacie FOLFOX4. Podanie chemioterapii według FOLFOX4 zawsze związane było z co najmniej 3-dniowym pobytem chorych w szpitalu. W schemacie XELOX pacjenci otrzymywali cytostatyki w ramach hospitalizacji jednodniowej. W ambulatorium chorym podawano oksaliplatynę w postaci 2-godzinnej wlewu oraz doustnie kapecytabinę. Stąd koszt hospitalizacji jednodniowej w grupie XELOX stanowi 13,08% kosztów całkowitych, a w grupie FOLFOX4 jedynie 1,59% kosztów całkowitych.

Dość duży udział w całkowitych kosztach leczenia mają koszty badań diagnostycznych (w schemacie XELOX — 14,46%, FOLFOX4 — 9,17%).

W literaturze przedstawiono kilka badań farmakoekonomicznych porównujących FOLFOX4 i XELOX. W japońskim badaniu Shiroiwy i wsp. porównywano koszty i efektywność leczenia I i II rzutu zaawansowanego raka jelita grubego wg schematu FOLFOX4 i XELOX. Jako wynik terapii przyjęto ilość dni bez progresji skorygowanych o jakość (QAPFSD). W badaniu uwzględniono tylko bezpośrednie koszty medyczne. Analiza wykazała, że dominującym programem chemioterapii w leczeniu I i II rzutu jest XELOX. Schemat ten okazał się skuteczniejszy i tańszy w porównaniu z FOLFOX4 [13].

Badanie porównujące koszty leczenia zaawansowanego raka jelita grubego wg schematu FOLFOX4 i XELOX przeprowadzono w Chinach. W opracowaniu skupiono się na analizie minimalizacji kosztów, zakładając zbliżoną skuteczność obu programów. Badanie przeprowadzono retrospektywnie na podstawie historii chorób pacjentów leczonych w dwóch szpitalach w Hongkongu. Uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne i niemedyce. Analiza wykazała, że leczenie wg schematu XELOX jest bardziej opłacalne [14].

Analizę minimalizacji kosztów leczenia pacjentów w III stadium zaawansowania nowotworu jelita grubego przeprowadzono we Włoszech (Aitini i wsp.). Było to badanie retrospektywne dotyczące pacjentów, u których przeprowadzono zabieg radykalny, a następnie wdrożono chemioterapię uzupełniającą według schematów FOLFOX4 i XELOX. W badaniu wykazano, że leczenie adiuwantowe wg schematu XELOX pozwala na obniżenie kosztów terapii o ok. 30% w porównaniu ze schematem FOLFOX4. Największy udział w kosztach całkowitych leczenia miały koszty związane z hospitalizacją i założeniem portu do chemioterapii (grupa FOLFOX4) lub koszty leków (grupa XELOX). Na uwagę zasługuje fakt, iż wyższy koszt chemioterapii opartej na stosowaniu kapecytabiny kompensują oszczędności wynikające z krótszej hospitalizacji chorych i doustnego podawania leku [15].

Analogiczne wyniki otrzymano w analizie minimalizacji kosztów przeprowadzonej przez Ruiza i wsp. Porównywano trzy schematy leczenia pacjentów w III stadium zaawansowania raka jelita grubego: FOLFOX4, XELOX i FLOX. Badanie wykazało, że najniższy koszt leczenia generuje schemat FLOX, najwyższy zaś program FOLFOX4 [16].

W przytoczonych badaniach wykazano, iż tańszą alternatywą leczenia raka jelita grubego w III i IV stadium zaawansowania jest XELOX. Autorzy są także zgodni co do dużego udziału kosztów chemioterapii i hospitalizacji w koszcie całkowitym. Ze względu na wysoki koszt nabycia kapecytabiny droższym schematem chemioterapii jest XELOX. Program ten generuje jednak niższy koszt całkowity terapii w porównaniu z FOLFOX4 w związku z krótszą hospitalizacją i mniejszym zużyciem zasobów szpitalnych przez pacjentów. Analogiczny rozkład kosztów uzyskano w niniejszej pracy.

Z opublikowanych badań klinicznych wynika, że schemat FOLFOX4 jest skuteczniejszy od schematu XELOX w leczeniu III i IV stopnia zaawansowania raka jelita grubego.

Celem niniejszej pracy było porównanie kosztów chemioterapii opartej na schematach FOLFOX4 i XELOX stosowanych w Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Analiza wykazała, że leczenie według FOLFOX4 jest droższe i skuteczniejsze. Pozwala na wydłużenie średniego czasu przeżycia w III i IV stadium zaawansowania nowotworu o 3,6 miesiąca. Obliczono koszt inkrementalny, aby określić, ile kosztuje uzyskanie dodatkowego roku życia pacjenta przy zastosowaniu droższego i skuteczniejszego schematu leczenia. Wyniósł on 46 183,47 zł

(na każdy zyskany rok życia). Z punktu widzenia AOTMiT leczenie jest opłacalne, ponieważ kwota ta zawiera się między 1 a 3 wskaźnikami PKB *per capita*. Dominującą składową kosztu całkowitego w grupie XELOX jest koszt leków. Schemat FOLFOX4 generuje wyższe koszty hospitalizacji i radioterapii. Analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na zmianę wyniku końcowego mają koszty hospitalizacji, koszty ambulatoryjne i koszty leków.

Należy podkreślić, iż zastosowanie chemioterapii opartej na doustnej kapecytabinie niewątpliwie wiąże się z większą wygodą leczenia i lepszą jakością życia pacjentów. Tolerancja terapii jest dobra, a doustna forma leku jest akceptowana przez pacjentów. Komfort psychiczny i fizyczny chorych poprawia się. Pacjenci mogą prowadzić normalny tryb życia. Niekiedy możliwe jest także kontynuowanie aktywności zawodowej. Leczenie według XELOX pozwala na obniżenie kosztów hospitalizacji głównie przez skrócenia pobytu pacjenta w szpitalu w porównaniu z terapią według FOLFOX4. Z punktu widzenia pacjenta jakość jego życia odgrywa największą rolę [17]. Należy zaznaczyć, że dla kapecytabiny minął okres ochrony patentowej i na polskim rynku pojawiły się tańsze produkty lecznicze odtwórcze. Tym samym leczenie wg schematu XELOX z ekonomicznego punktu widzenia stało się bardziej opłacalne. Głównym czynnikiem wpływającym na wybór określonej strategii leczenia jest jednak jej skuteczność. Profil toksyczności terapii i jakość życia pacjentów brane są pod uwagę w drugiej kolejności. W związku z powyższym chemioterapia FOLFOX4 pozostaje standardem leczenia pierwszej linii chorych w III i IV stadium raka jelita grubego.

## Wnioski

1. Z dwóch porównywanych schematów leczenia raka jelita grubego w III i IV stadium zaawansowania stosowanych w Centrum Onkologii w Bydgoszczy droższym i jednocześnie skuteczniejszym jest schemat FOLFOX4.
2. Dominujący udział w kosztach całkowitych mają koszty związane z hospitalizacją chorych (grupa FOLFOX4) i koszty leków (grupa XELOX).
3. Koszt inkrementalny uzyskania dodatkowego roku życia przy stosowaniu schematu FOLFOX4 wynosi — w przeliczeniu na 1 pacjenta — 46 183,47 zł.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Mgr Jakub Płaczek

Wydział Farmaceutyczny CM UMK  
ul. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz  
tel. (52) 585 35 72  
e-mail: jakub.placzek@cm.umk.pl

Otrzymano: 6 czerwca 2016 r.

Przyjęto do druku: 12 października 2016 r.

## Piśmiennictwo

1. Krzakowski M, Herman K, Jassem J i wsp. *Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. Gdańsk: Via Medica, 2009.
2. Jeziorski A, Towpik E, Szawłowski A i wsp. *Chirurgia onkologiczna*, tom IV. Warszawa: PZWL, 2009.
3. Potemski P. Epidemiologia, badania przesiewowe i klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka jelita grubego. *Onkol Prakt Klin* 2010; 6: 283–289.
4. Olędzki J. Chirurgiczne leczenie nowotworów jelita grubego. *Współcz Onkol* 2006; 10: 137–138.
5. Diao C, Cheng RC, Zhang JM i wsp. Clinical observation of XELOX (Capecitabine puls Oxaliplatin): an adjuvant chemotherapy regimen used in stage III colorectal cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2008; 30: 147–150.
6. Cassidy S, Clarke E, Diaz-Rubio E i wsp. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer* 2011; 105: 58–64.
7. Douillard JY, Siena S, Cassidy J i wsp. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697–4705.
8. Baba H, Hayashi N, Emi Y i wsp. A multicenter phase II clinical study of oxaliplatin, folinic acid, and 5-fluorouracil combination chemotherapy as first-line treatment for advanced colorectal cancer: a Japanese experience. *Surg Today* 2011; 41: 1610–1616.
9. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M i wsp. Efficacy and safety findings from a randomized phase III study of Capecitabine plus Oxaliplatin vs. infusional 5-FU/LV plus Oxaliplatin (FOLFOX6). *J Clin Oncol* 2007; 25: 4029 ASCO Annual Meeting Proceedings abstract.
10. Diaz-Rubio E, Tabernero J, Gomez-Espna A i wsp. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin versus continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4224–4230.
11. Krzemienicki K, Wysocki P, Protemski P. Skuteczna chemioterapia w warunkach domowych. Sesja satelitarna w ramach XIII Kongresu Naukowo-Edukacyjnego Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej 2010.
12. Herman K, Sokołowski A, Kalita A. Ekonomiczne aspekty zwalczania raka. *Nowotwory J Oncol* 1997; 47: 785–796.
13. Shiroiwa T, Fukusa T, Tsutani K. Cost-effectiveness analysis of XELOX for metastatic colorectal cancer based on the NO16966 and NO16967 trials. *Br J Cancer* 2009; 101: 12–18.
14. Tse CV, Ng TW, Lee V i wsp. Cost-analysis of XELOX and FOLFOX4 for treatment of colorectal cancer to assist decision-making on reimbursement. *BMC Cancer* 2011; 11: 288–292.
15. Aitini E, Rossi A, Morselli P i wsp. Economic comparison of capecitabine + oxaliplatin and 5-fluorouracil + oxaliplatin in the adjuvant treatment of colon cancer. *Cancer Manag Res* 2012; 4: 99–103.
16. Ruiz C, Melchor J, Ruiz E i wsp. Costs of adjuvant chemotherapy with oxaliplatin in stage III colon cancer — comparing the three schemes standards: FOLFOX-4, FLOX and XELOX, INCAN, ([http://www.ecco-org.eu/ecco\\_content/ECCO16\\_AbstractBook/index.html#/287/zoomed](http://www.ecco-org.eu/ecco_content/ECCO16_AbstractBook/index.html#/287/zoomed)).
17. Załuski J, Szoszkiewicz R. Xeloda w leczeniu rozlanego raka jelita grubego — doniesienie wstępne. *Współcz Onkol* 2003; 6: 428–433.