

# Porovnání nákladů u režimů XELOX a FOLFOX-4 v léčbě kolorektálního karcinomu

## Cost Analysis of XELOX and FOLFOX-4 Chemotherapy Regimens for Colorectal Carcinoma

Büchler T.<sup>1</sup>, Nohejlová Medková A.<sup>1</sup>, Kupec M.<sup>1</sup>, Blaha M.<sup>2</sup>, Pavlík T.<sup>2</sup>, Dušek L.<sup>2</sup>, Abrahámová J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

<sup>2</sup> Institut biostatistiky a analýz, Masarykova Univerzita, Brno

### Souhrn

**Úvod:** Cílem naší práce bylo srovnání zdravotnických nákladů na terapii režimy XELOX a FOLFOX-4 u nemocných s kolorektálním karcinomem. Posuzovali jsme náklady vykazované zdravotní pojišťovně nemocnicí, v níž onkologická léčba probíhala. Jedná se o pilotní projekt s využitím nové databáze I-COP vyvinuté Institutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity. **Pacienti a metody:** Předpokládané náklady na oba režimy jsme nejdříve odhadli na základě zdravotnických výkonů a maximálních úhrad léků/materiálu. Pomocí databáze výkonů vykazovaných zdravotním pojišťovněm jsme poté provedli párové srovnání 26 pacientů léčených režimem FOLFOX-4 nebo XELOX pro kolorektální karcinom. Hodnotili jsme období prvních 3 měsíců terapie (tj. 6 cyklů FOLFOX-4 nebo 4 cyklů XELOX). Statistická významnost rozdílů byla hodnocena párovým Wilcoxonovým testem. **Výsledky:** Odhadnuté celkové náklady na tříměsíční léčbu byly pro režim FOLFOX-4 133 651 Kč (z toho 92 719 Kč náklady na léky) a pro režim XELOX 115 999 Kč (z toho 110 715 Kč náklady na léky). Skutečně vykázané náklady léčby FOLFOX-4 byly 160 158 Kč ve srovnání s 151 176 Kč pro režim XELOX ( $p = 0,221$ ). U režimu XELOX byly signifikantně vyšší náklady na léky (131 705 Kč vs 114 531 Kč,  $p = 0,023$ ) při významně nižších ostatních nákladech. **Závěr:** Režimy FOLFOX-4 a XELOX lze považovat za ekvivalentní, co se týče nákladů vykazovaných zdravotní pojišťovně nemocnicí, v níž onkologická terapie probíhá.

### Klíčová slova

náklady a analýza nákladů – chemoterapie – kolorektální karcinom

### Summary

**Background:** The aim of our study was to compare healthcare-related costs of treatment with XELOX and FOLFOX4 chemotherapeutic regimens in patients with colorectal cancer. We have evaluated costs claimed to the health insurance by the hospital administering these cancer therapies. This study is a pilot project utilising the new I-COP database developed by the Institute of Biostatistics and Analyses of the Masaryk University in Brno, Czech Republic. **Patients and Methods:** First, we estimated the costs based on current prices of procedures, medication, and materials from public sources. Using the I-COP database, we then carried out a matched-pair comparison of 26 patients treated with FOLFOX4 or XELOX for colorectal cancer. We evaluated a period of three months of therapy (i.e. 6 cycles of FOLFOX4 or 4 cycles of XELOX). Statistical analysis was done using the Wilcoxon matched pairs test. **Results:** The estimated cost for three months of therapy was 148,288 Czech crowns (CZK) for FOLFOX4 (including CZK 101,064 for chemotherapy drugs) and CZK 123,756 for XELOX. The overall costs claimed to the insurance companies were CZK 160,158 and CZK 151,176 for FOLFOX4 and XELOX, respectively ( $p = 0.221$ ). The XELOX regimen had significantly higher costs for chemotherapy drugs (CZK 131,705 versus 114,531,  $p = 0.023$ ) whereas other costs were lower than those for FOLFOX4. **Conclusions:** FOLFOX4 and XELOX regimens can be considered as equivalent in terms of costs claimed by the hospital administering cancer treatment.

### Key words

costs – cost analysis – chemotherapy – colorectal cancer

Práce byla podpořena grantem Operačního programu Vzdělávání pro konkurenceschopnost MZ ČR, EU a Evropského sociálního fondu v ČR: Edukační a informační platforma onkologických center pro podporu a modernizaci vzdělávání a lékařských a příbuzných medicínských oborech. CZ 2.07/2.4.00/31.0020.

This work was supported by grant from the Education for Competitiveness Operational Programme of the Czech Ministry of Health, European Union, and European Social Fund in the Czech Republic: Educational and information framework of cancer centres for support and modernisation of medical and related education. CZ 2.07/2.4.00/31.0020.

TB a ANM dostali honoráře za přednášky od společnosti Roche a Medonet. Ostatní autoři prohlašují, že nemají konflikt zájmů.

TB and ANM received lecture honoraria from Roche and Medonet. Other authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.  
Onkologická klinika 1. LF UK  
a Thomayerovy nemocnice  
Václavská 800  
140 59 Praha 4  
e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 15. 7. 2012  
Přijato/Accepted: 22. 8. 2012

## Úvod

Fluoropyrimidinová cytostatika jsou základem systémové terapie kolorektálního karcinomu. Využívají se jak v terapii adjuvantní a neoadjuvantní, tak v terapii metastatického onemocnění. Nejpoužívanějším fluoropyrimidinem je intravenózně podávaný 5-fluorouracil (5-FU). V posledním desetiletí je dostupný také perorální preparát kapecitabin, což je perorální prodrug 5-FU. Klíčovým enzymem v aktivaci kapecitabinu je enzym thymidin fosforyláza, která se nachází ve zvýšené aktivitě v nádorové tkáni. V několika randomizovaných studiích se prokázalo, že terapeutická účinnost kapecitabinu je minimálně ekvivalentní účinnosti 5-FU [1]. I když se profil toxicity těchto léků liší, závažné nežádoucí účinky jsou při správném postupu málo časté. Proto je při volbě intravenózního versus perorálního podávání fluoropyrimidinů nutné zvažovat další aspekty terapie, jako jsou preference nemocného a cena léčby.

Cílem naší práce je srovnání zdravotnických nákladů na terapii dvou často používaných režimů – XELOX a FOLFOX-4. V prvním z nich je partnerem oxaliplatinu kapecitabin, ve druhém pak 5-FU potencovaný leukovorinem. Kromě teoretického odhadu léčebných nákladů na základě výkonů, materiálu a léků vykazovaných pojišťovně nemocnicí, v níž onkologická terapie probíhá, jsme provedli párové srovnání skutečných nákladů na léčbu uvedenými režimy u nemocných léčených v adjuvanci nebo pro metastatický kolorektální karcinom. Jedná se o pilotní projekt s využitím nové databáze I-COP vyvinuté Insti-

tutem biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity ve spolupráci s vybranými českými onkologickými centry, včetně Thomayerovy nemocnice.

## Pacienti a metody

### Pacienti

Soubor tvořilo 13 pacientů s kolorektálním karcinomem léčených režimem XELOX a 13 pacientů léčených režimem FOLFOX-4. Všichni nemocní byli léčeni na Onkologickém oddělení Thomayerovy nemocnice v letech 2007–2010. Párování (matching) bylo provedeno na základě následujících parametrů: pohlaví, věk, stadium kolorektálního karcinomu, závažné komorbidity (kardiovaskulární, diabetes mellitus), podání cílené léčby, rok podání chemoterapie. Analyzovali jsme období prvních 3 měsíců léčby – tedy prvních 4 cyklů XELOX (podává se v intervalu 21 dní) nebo prvních 6 cyklů léčby FOLFOX-4 (interval 14 dní). Náklady na léčbu byly vypočítané na základě účtů vykázaných zdravotním pojišťovně.

### Léčebné režimy

Schéma použitých režimů FOLFOX-4 a XELOX je uvedeno v tab. 1.

### Odhadnuté léčebné náklady

Při odhadu nákladů na terapii jsme vzali v úvahu následující náklady vykazované zdravotní pojišťovně: zavedení a údržba žilního portu, klinické a laboratorní vyšetření při chemoterapii, příprava chemoterapie, náklady na jednotlivé léky, aplikace chemoterapie. U režimu XELOX jsme v souladu se zvyklostmi naší kliniky počítali s kontrolním krevním obrazem

den 10 cyklu. Předpokládali jsme plně ambulantní podání obou režimů a ambulantní zavedení žilního portu.

Vzhledem k tomu, že některé náklady/výkony jsou vykazovány v korunách a jiné v bodech, pro odhad celkových nákladů jsme aproximovali cenu 1 bodu jako 1 Kč. Náklady na léky byly počítány podle maximální úhrady stanovené k 1. 5. 2012. Dávky léků byly vypočteny pro modelového pacienta s tělesným povrchem 1,9 m<sup>2</sup>, bez zaokrouhlení na celá jednotková balení daného léku.

## Náklady na léčbu z pohledu plátce péče

Pomocí databáze I-COP jsme získali údaje o nákladech vykázaných zdravotní pojišťovně nemocnicí, v níž byla léčba provedena. Sledovali jsme období tří měsíců, což odpovídá šesti cyklům chemoterapie FOLFOX-4 nebo čtyřem cyklům chemoterapie XELOX. Vzhledem k disproporčně vysoké ceně biologické léčby byly vykázané náklady za biologické léky od celkových nákladů na terapii odečteny. I zde jsme s přihlédnutím k údajům obsaženým ve zdrojové databázi aproximovali cenu 1 bodu jako 1 Kč. Pro analýzu reálně vykázaných nákladů na léčbu režimy FOLFOX-4 a XELOX jsme měli k dispozici údaje o celkem 40 300 položkách vykázaných pojišťovně.

## Statistická analýza

Vzhledem k nenormálnímu rozdělení pozorovaných hodnot bylo testování rozdílů v trvání léčby a nákladech podle chemoterapeutického režimu provedeno pomocí Wilcoxonova párového testu. Jako hladina statistické významnosti byla použita standardní hladina  $\alpha = 0,05$ .

## Výsledky

Celkové odhadnuté náklady byly nižší pro režim XELOX i při vyšších nákladech na léky. Hlavním důvodem vyšších celkových nákladů při léčbě režimem FOLFOX-4 byly náklady na zavedení a udržování žilního portu a náklady na přípravu a aplikaci chemoterapie (tab. 2).

Při analýze reálně vykázaných nákladů na léčbu režimy FOLFOX-4 a XELOX jsme v případě jedné dvojice nedodrželi pod-

Tab. 1. Léčebná schémata zkoumaných režimů chemoterapie.

### FOLFOX-4

leukovorin 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. dvouhodinová infuze před 5-FU, D1 a D2  
5-fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. bolus následován 600 mg/m<sup>2</sup> i.v. kontinuálně 22 hod, D1 a D2  
oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1  
interval 14 dní

### XELOX

kapecitabin 1 000 mg/m<sup>2</sup> dvakrát denně D1–D14  
oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> i.v. D1  
interval 21 dní

mínku stejného pohlaví (šlo o jinak ko-relující dvojici mladých pacientů). Ani jeden ze sledovaných nemocných neměl významné interní komorbidity (tab. 3).

Všichni nemocní léčení kombinací FOLFOX-4 měli žilní port, z nemocných léčených chemoterapií XELOX měl žilní port jen jeden nemocný. U jednoho pa-cienta s režimem FOLFOX-4 byl port za-váděn během sledované chemoterapie dvakrát pro komplikaci.

Počet hospitalizací byl významně vyšší u režimu FOLFOX-4, přičemž do počtu hospitalizačních dnů nebyla započtena doba hospitalizace během zavádění portu (průměr celkové doby hospitali-zace 8,9 dne vs 0,8 dne během 3měsíční léčby,  $p < 0,001$ ).

Délka trvání terapie oběma režimy by při přesném dodržení termínů chemote-rapie byla 84 dnů (12 týdnů). Jak je uve-deno v tabulce 4, délka léčby se u jed-notlivých režimů významně nelišila. Během sledovaného období prvních tří měsíců léčby nedošlo k významným změnám dávky podaných cytostatik u jednotlivých pacientů.

Z analýzy vyplývá, že celkové ná-kлады na léčbu režimem XELOX versus FOLFOX-4 nebyly významně odlišné (tab. 4). Náklady na cytostatika byly statisticky významně nižší u režimu FOLFOX-4, naopak ostatní náklady ve sledovaném období byly výrazně nižší u režimu XELOX. Pokud bychom neuva-žovali o nákladech na zavedení žilního

**Tab. 2. Teoretický odhad nákladů za 3 měsíce léčby (tj. 6 cyklů FOLFOX-4 nebo 4 cykly XELOX). Náklady byly odhadnuty pro modelového pacienta s tělesným povrchem 1,9 m<sup>2</sup> podle maximálních úhrad léků platných k 1. 5. 2012.**

Položka	FOLFOX-4	XELOX
venózní port (včetně implantace, explantace a proplachů)	18 902	0
příprava chemoterapie	3 834	820
chemoterapie – léky	92 719	110 715
aplikace chemoterapie (včetně klinického vyšetření a odběrů)	18 196	4 464
celkem	133 651	115 999

**Tab. 3. Párové srovnání (matching) pacientů s kolorektálním karcinomem.**

Pacientský pár	Věk	Pohlaví	Povrch těla	Stadium	Biologická terapie
1	70–80	M	1,85–2,0	IV	–
2	70–80	F	1,8	III	–
3	60–70	M	1,8–1,9	III	–
4	60–70	M	> 2,0	IV	bevacizumab
5	60–70	M	1,9–2,0	III	–
6	60–70	M	1,9–2,0	IV	–
7	60–70	M	> 2,0	IV	–
8	60–70	F	1,8–1,9	III	–
9	55–65	M	> 2,0	III	–
10	50–60	M	1,8–1,9	IV	bevacizumab
11	60–70	M	1,65–1,8	III	–
12	50–60	M	1,9–2,0	III	–
13	35–45	M/F	1,8–2,0	III	–

portu (což v klinické praxi nastává u ne-mocného, který již žilní port má), ná-kлады u obou režimů jsou ekvivalentní (viz poslední položka v tab. 4).

### Diskuze

Vzhledem k pravděpodobné tera-peutické ekvivalenci režimů FOLFOX a XELOX se řada autorů věnuje srovnání

**Tab. 4. Sumarizace trvání léčby a s ní souvisejících nákladů dle chemoterapeutického režimu (F: FOLFOX-4, X: XELOX).**

Sledovaná veličina	Režim	N	Průměr	Standardní odchylna	Median	Min	Max	p	Levnější režim
délka trvání léčby [dny]	F	13	93,6	17,2	88	82	131	0,530	
	X	13	97,8	17,8	95	82	139		
náklady celkem [Kč]	F	13	160 158	16 489	157 801	140 478	183 010	0,221	–
	X	13	151 176	19 425	147 216	110 505	176 761		
chemoterapie – léky [Kč]	F	13	114 531	11 517	111 115	101 914	141 330	<b>0,023*</b>	F
	X	13	131 705	18 762	133 239	90 205	159 586		
bez chemoterapie [Kč]	F	13	45 627	9 938	42651	32315	66487	<b>0,001*</b>	X
	X	13	19 471	5 238	18030	12455	31398		
bez chemoterapie a nákladů souvisejících s žilním portem [Kč]	F	13	30 032	10 384	26 637	16 499	50 579	<b>0,013*</b>	X
	X	13	18 403	5 784	17 221	9 393	31 398		
bez nákladů souvisejících s žil-ním portem [Kč]	F	13	144 563	16 660	137 684	126 986	167 967	0,345	–
	X	13	150 108	18 301	147 216	110 505	176 761		

\*Statisticky významný rozdíl na hladině významnosti 5 % (Wilcoxonův párový test).

nákladů na léčbu. Z našich autorů byla analýza odhadnutých nákladů na léčbu prezentována Finkem a spolupracovníky (2011) [2]. Jejich závěry se podstatně neliší od našich a vyplývá z nich mírná nákladová výhodnost režimu XELOX. Na rozdíl od této analýzy z plzeňského pracoviště jsme předpokládali plně ambulantní podávání obou režimů. Za zmínku stojí již dříve publikované a později aktualizované farmakoekonomické analýzy Doležala a spolupracovníků, které prokazují mírnou finanční výhodu léčby kapecitabinem ve srovnání s režimem 5-FU/leukovorin v adjuvantní terapii kolorektálního karcinomu. Na rozdíl od naší práce šlo jak o analýzu nákladů z perspektivy plátce, tak nepřímých sociálních nákladů [3,4]. U kapecitabinu jsou vyšší přímé zdravotnické náklady a naopak nižší nezdravotnické a nepřímé zdravotnické náklady. Do výpočtu nákladové utility v této situaci ovšem vstupuje významně do hry terapeutická superiorita kapecitabinu, prokázaná pro přežití bez relapsu ve studii X-ACT [5].

Srovnávací studie zaměřené na náklady léčby provedené v jiných zemích jsou pro nás vzhledem k různým systémům úhrady zdravotní péče méně relevantní. Rozdíl se nicméně týká zejména úhrady výkonů, přičemž přímé náklady na léky a zdravotnický materiál se v různých zemích zpravidla liší relativně málo. Některé analýzy počítají i se společenskými náklady (například cestovné), které jsme my do naší analýzy nebyly schopni zařadit pro nedostatek dat.

V italské studii autorů Aitini et al byla podkladem pro výpočet léčebných nákladů analýza zdravotnických záznamů. Autoři zkoumali náklady na léčbu spolu s náklady na léčbu komplikací a nežádoucích účinků a zjistili, že náklady na chemoterapii FOLFOX-4 jsou oproti léčbě XELOX vyšší kvůli nákladům na infuzi do centrálního řečiště [6].

Tse et al také vypočetli léčebné náklady podle zdravotnických záznamů, ale odhadli i neléčebné náklady, tj. cestovné a časovou ztrátu. Po jejich započtení se výhodnost režimu XELOX ještě o něco zvýraznila: ze 70 % nákladů na režim FOLFOX-4 na 65 % (údaje pro Hongkong) [7]. I studie řecká u ne-

mocných s adjuvantní léčbou počítala jednak s náklady plátce péče, jednak s náklady na cestovné a ztrátou práce schopnosti [8].

Velmi podobné výsledky přinesly i další analýzy nákladů z perspektivy plátců zdravotní péče. Ve francouzské studii autoři Perrocheau et al brali v úvahu náklady na léčbu podle systému DRG (diagnosis-related group) a stanovené úhrady léků u pacientů s metastatickým CRC [9]. Léčba režimem XELOX byla podle očekávání spojena s menším počtem dnů hospitalizace [9].

Autoři Cassidy et al provedli srovnání odhadovaných nákladů na léky podle veřejně dostupných údajů pro různé režimy kombinující oxaliplatinu s fluoropyrimidiny pro Velkou Británii, Německo a Belgie a opět dospěli k závěru, že XELOX je výhodnější než režimy s infuzním 5-FU [10].

Z našeho teoretického odhadu vykazovaných nákladů na léčbu vyplývá, že celkové náklady na léčbu jsou mírně vyšší pro režim FOLFOX-4 při ambulantním podávání obou režimů. Skutečně vykázané náklady na léčbu u srovnatelných pacientů se mezi oběma režimy statisticky významně nelišily, ale i zde byly numericky vyšší v režimu FOLFOX-4, ve shodě s teoretickým modelem. Odhadnuté náklady na terapii se lišily oproti skutečně vykázaným nákladům přibližně o 20 %, což lze přičíst rozdílům v tělesném povrchu oproti modelovému pacientovi, vykazování celých ampulí chemoterapie (při teoretickém odhadu jsme tento způsob nezvolili, protože výrazně deformoval náklady za oxaliplatinu, u níž je k dispozici jen balení po 50 mg a 100 mg), vlivu daně z přidané hodnoty a nákladům na léčbu interkurentních komplikací (kauzálně souvisejících i nesouvisejících s chemoterapií). Dalším důvodem může být zlevnění léků, zejména oxaliplatinu, tj. změna maximální úhrady u nemocných léčených před 2–5 lety ve srovnání s úhradou současnou.

U srovnání reálně vykazovaných nákladů měli z databáze I-COP k dispozici data nemocných léčených v období 2007 až 2010, zatímco při odhadu rozdílů jsme počítali s maximálními úhradami k 1. 5. 2012. Pro tuto metodiku jsme se rozhodli jednak s přihlédnutím k do-

stupnosti dat o vykazování péče, jednak proto, že v této práci nejde o aproximaci reálně vykázaných nákladů pomocí teoretického odhadu s využitím úhrad, ale o vzájemné srovnání dvou režimů z hlediska nákladů. U párového srovnání pacientů byl rok podání chemoterapie jedním z kritérií párování.

Náklady na cílenou léčbu (ve všech případech bevacizumab) jsme od celkových nákladů odečetli. Důvodem pro tento krok byla velmi vysoká cena cílené léčby, kde se i relativně malé rozdíly v podané dávce výrazně odrazily v celkových nákladech na terapii.

Nebyli jsme schopni srovnat, jak se použití jednotlivých režimů odrazilo v nákladech za pobyt v nemocnici (tj. nákladech hrazených paušálem nebo vykazovaných v rámci DRG plateb). Tyto náklady se ovšem budou mezi jednotlivými nemocnicemi lišit a v přepočtu na jednoho pacienta budou také kolísat v závislosti na aktuální obsazenosti lůžek oddělení. Do celkových nákladů nicméně byly započítány náklady za výkony vykazované během hospitalizace a analyzovali jsme i počet hospitalizačních dnů za sledované tříměsíční období (tento parametr svědčí výrazně pro režim XELOX, který je většinou plně ambulantní). Nebylo rovněž možné retrospektivně získat a hodnotit nezdravotnické náklady na uvedenou léčbu (například cestovné, pracovní neschopnost). Účinnost léčby, tj. celkové přežití nebo přežití bez progresu, nebylo možné v této analýze srovnat vzhledem k malému souboru nemocných.

Samozřejmě náklady zdaleka nejsou jediným ukazatelem, jímž se řídíme při volbě antineoplastické léčby. Režimy FOLFOX-4 a XELOX jsou většinou považovány za ekvivalentní na základě provedených srovnávacích studií u nemocných s metastatickým kolorektálním karcinomem [11]. Existují nicméně jisté speciální situace, zejména pokud se zvažují kombinace s cílenou léčbou. Vzhledem k možnému, ovšem prozatím ne zcela prokázanému antagonismu mezi kapecitabinem a anti-EGFR protilátkou cetuximabem se nedoporučuje kombinace XELOX s tímto cíleným lékem [12,13]. Různý profil nežádoucích účinků vyžaduje individualizaci výběru

optimální terapie podle předpokládaného rizika. Pro režim FOLFOX-4 je typické vyšší riziko neutropenie a febrilní neutropenie a komplikací souvisejících se žilním portem, včetně tromboembolických příhod. Typickou toxicitou režimu XELOX je průjem a palmoplantární erytrodysestezie (*hand-foot* syndrom). Periferní neuropatie je pak velice častým nežádoucím účinkem obou režimů a její výskyt koreluje s kumulativní dávkou oxaliplatinu [14].

Závěrem naší studie je, že zdravotnické náklady vykázané nemocnicí, v níž onkologická léčba probíhá, jsou statisticky nesignifikantně nižší při léčbě chemoterapií XELOX ve srovnání s režimem FOLFOX-4. Vzhledem k ekvivalentnímu účinku těchto režimů ve většině klinických situací je konkrétní léčebný postup volen podle individuálního posouzení rizika jednotlivých toxicit a preferencí nemocného.

#### Literatura

1. Silvestris N, Maiello E, De Vita F et al. Update on capecitabine alone and in combination regimens in colorectal cancer patients. *Cancer Treat Rev* 2010; 36 (Suppl 3): S46–S55.
2. Fínek J, Dvořáková A, Holubec L jr. et al. Farmakoekonomika cytostatické a biologické léčby pokročilého kolorektálního karcinomu. XVIII. Jihočeské onkologické dny 2011. A14.
3. Jirásková L, Doležal T. Farmakoekonomická analýza capecitabinu v adjuvantní léčbě kolorektálního karcinomu – srovnání s režimem 5-FU/LV. *Farmakoekonomika* 2006; 2: 56–63.
4. Doležal T. Analýza nákladové efektivity capecitabinu v adjuvantní terapii karcinomu tlustého střeva v podmínkách České republiky. *Farmakoekonomika* 2011; 5 (1): 3–5.
5. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer (X-ACT Trial). *N Engl J Med* 2005; 352 (26): 2696–2704.
6. Aitini E, Rossi A, Morselli P et al. Economic comparison of capecitabine + oxaliplatin and 5-fluorouracil + oxaliplatin in the adjuvant treatment of colon cancer. *Cancer Manag Res* 2012; 4: 99–103.
7. Tse VC, Ng WT, Lee V et al. Cost-analysis of XELOX and FOLFOX-4 for treatment of colorectal cancer to assist decision-making on reimbursement. *BMC Cancer* 2011; 11: 288.
8. Maniadakis N, Fragoulakis V, Pectasides D et al. XELOX versus FOLFOX6 as an adjuvant treatment in colorectal cancer: an economic analysis. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(3): 797–805.
9. Perrocheau G, Bennouna J, Ducreux M et al. Cost-minimisation analysis in first-line treatment of metastatic colorectal cancer in France: XELOX versus FOLFOX-6. *Oncology* 2010; 79 (3–4): 174–180.
10. Cassidy J, Schmoll HJ, Van Cutsem E. Re: Should capecitabine replace infusional fluorouracil and leucovorin when combined with oxaliplatin in metastatic colorectal cancer? *J Clin Oncol* 2008; 26(13): 2226–2227.
11. Douillard JY, Bennouna J, Senellart H. Is XELOX equivalent to FOLFOX or other continuous-infusion 5-fluorouracil chemotherapy in metastatic colorectal cancer? *Clin Colorectal Cancer* 2008; 7(3): 206–211.
12. Moosmann N, von Weikersthal LF, Vehling-Kaiser U et al. Cetuximab plus capecitabine and irinotecan compared with cetuximab plus capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: AIO KRK-0104 – a randomized trial of the German AIO CRC study group. *J Clin Oncol* 2011; 29(8): 1050–1058.
13. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. MRC COIN Trial Investigators. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377 (9783): 2103–2114.
14. Cassidy J, Clarke S, Diaz-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 Clin Oncol* 2008; 26(12): 2006–2012.