

Drug used for colorectal cancer

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	สรุปเหตุผลผลการคัดเลือกยา
1	Fluorouracil	Sterile sol	บัญชี ค เงื่อนไข (ไม่ระบุ)
2	Calcium folinate (leucovorin calcium)	Cap, tab, sterile powdr, sterile sol	บัญชี ง เงื่อนไข 1. ใช้บำบัดพิษจากสาร folic acid antagonists, methotrexate, trimethoprim และ pyrimethamine 2. ใช้ป้องกันพิษจาก methotrexate เฉพาะกรณีใช้ยานี้ในขนาดสูง 3. ให้ร่วมกับ fluorouracil (5-FU) ในการบำบัดมะเร็งลำไส้ 4. ใช้บำบัดพิษจาก methanol
3	Oxaliplatin	sterile sol, sterile powder	บัญชี ง เงื่อนไข ใช้ใน Adjuvant therapy ใน stage III colorectal cancer โดยใช้ร่วมกับ 5-FU/LV based- regimen ในคนไข้ที่มี performance status (ECOG 0-1)
4	Tegafur-uracil	capsule 100 mg of tegafur and 224 mg of uracil	บัญชี ง เงื่อนไข ใช้ในAdjuvant treatment ใน stage II colorectal cancer
5	Capecitabine	tab	บัญชี ง เงื่อนไข 1. ใช้สำหรับ advanced breast cancer โดยใช้เป็น second หรือ third-line drug หลังการใช้ anthracycline และ/หรือ taxane มาแล้ว 2. ใช้เป็น single-agent ใน adjuvant therapy สำหรับ colon cancer ในกรณีที่มีสภาวะไม่เหมาะสมที่จะใช้ยาดีด คือไม่สามารถทนต่อการรักษาด้วย 5-FU + leucovorin 3. ใช้สำหรับ advanced colorectal cancer เหตุผล มียาอื่นใช้แทน ได้แก่ oxaliplatin และ tegafur-uracil ซึ่งมีความคุ้มค่าน่ามากกว่า

6	Mitomycin	Sterile sterile sol powdr,	บัญชี เงื่อนไข 1. ใช้เป็น alternative drug ของ BCG สำหรับมะเร็งกระเพาะปัสสาวะชนิด superficial bladder cancer 2. ใช้รักษามะเร็งปอดระยะลุกลาม 3. ใช้รักษามะเร็งตับโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดแดงเฉพาะที่ 4. ใช้รักษามะเร็งทวารหนัก (anal canal) โดยใช้ร่วมกับรังสีรักษาในการทำ transcatheter oily chemo embolization (TOCE)
7	Irinotecan	Sterile sol	ไม่คัดเลือกไว้ในบัญชี เหตุผล การใช้ irinotecan ในสูตรร่วม FOLFIRI นั้นไม่มีความคุ้มค่า เนื่องจากได้ QALY เพิ่มมาประมาณ 2 เดือน แต่มีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้น 841,000 บาท นอกจากนี้ยังมียาที่ใช้ได้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ
8	Bevacizumab	Sterile sol 100 mg/4 mL	ไม่คัดเลือกไว้ในบัญชี เหตุผล มะเร็งลำไส้ใหญ่ (advanced colorectal cancer) เมื่อคำนวณ cost – effectiveness แล้วไม่คุ้มค่า (การศึกษาในประเทศอังกฤษ มีค่า ICER ประมาณ 4,000,000 บาท/QALY)
9	Cetuximab	Sterile sol 100 mg/20 mL	ไม่คัดเลือกไว้ในบัญชี เหตุผล กรณี Advanced colorectal cancer เนื่องจากมีค่าใช้จ่ายสูงมากถึงแม้ว่ามีข้อมูลยืนยันในประสิทธิภาพก็ตาม แต่มีบางการศึกษา พบว่าไม่ได้ประโยชน์จากการได้รับยานี้เช่นกัน

1. ข้อมูลโดยสรุป

โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง เป็นอันดับที่ 3 ของโรคมะเร็งในผู้ชาย (663,000 ราย คิดเป็น 10%) และอันดับที่ 2 ของโรคมะเร็งในผู้หญิง (571,000 ราย คิดเป็น 9.4%) ผู้ป่วยที่เสียชีวิตจากโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงเป็นลำดับที่ 4 ของโรคมะเร็งทั้งหมด (ประมาณปีละ 608,000 คน คิดเป็น 8%) สำหรับประเทศไทยมีผู้ป่วยใหม่ประมาณปีละ 9,947 ราย และเสียชีวิตประมาณปีละ 4,901 ราย⁽¹⁾ โดยทั่วไป ผู้ป่วยมักมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี ประมาณ 65.2% ถ้าหากตรวจพบในระยะแรกๆ จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี อยู่ที่ 44.3 - 93.2% แต่ถ้าผู้ป่วยอยู่ในระยะแพร่กระจายแล้ว จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปี เพียง 8.1%⁽²⁾

การรักษาโดยทั่วไปประกอบด้วย การผ่าตัด รังสีบำบัด และยาเคมีบำบัด ซึ่งก่อนช่วงทศวรรษที่ 90 ทางเลือกของยาเคมีบำบัดมีเพียง 5-fluorouracil / Lecovorin calcium (5-FU/LV)⁽³⁾ แต่หลังจากมียาใหม่ที่เป็นทางเลือกมากขึ้น เช่น oxaliplatin และ irinotecan ก็ช่วยให้อัตราการรอดชีวิตสูงขึ้น⁽⁴⁾ โดยสูตรยาที่ช่วยยืดชีวิตของผู้ป่วยได้มากที่สุด (วิเคราะห์จาก 226 การทดลอง ผู้ป่วย 47,671 ราย รวม 133 สูตรการรักษา เปรียบเทียบกับ 5-FU/LV) คือ 5-FU/LV + irinotecan + bevacizumab (72% probability, HR 0.62; 95% Credibility Interval (CrI) 0.41 – 0.92) ถัดลงมา ได้แก่ oxaliplatin (HR 0.84), irinotecan (0.93), irinotecan + oxaliplatin (HR 0.81) หรือ bevacizumab อย่างเดียว (HR 0.79) เมื่อเทียบกับ 5-FU/LV⁽⁵⁾

เมื่อพิจารณาข้อมูลด้านความคุ้มค่า พบว่า หากเริ่มรักษาผู้ป่วยตั้งแต่ stage III (ตัวเปรียบเทียบ คือ เริ่มด้วยสูตร 5-FU/LV หากกลับเป็นซ้ำให้ capecitabine) รายการยาหรือสูตรยาที่อยู่ในช่วงของความคุ้มค่า คือ เริ่มด้วย “สูตรยา 5-FU/LV + oxaliplatin (FOLFOX) หากกลับเป็นซ้ำให้รักษาแบบประคับประคอง” โดยราคายาที่ต่อรองได้ส่งผลให้มีค่า ICERs[†] ฿31,000/QALY gained ในขณะที่สูตรยาอื่นๆ ให้ QALYs น้อยกว่าแต่กลับมีค่าใช้จ่ายมากกว่า ส่วนการเริ่มให้ยา “สูตร FOLFOX หากกลับเป็นซ้ำให้ 5-FU/LV + irinotecan (FOLFIRI)” นั้นเพิ่ม QALYs เพียง 2 เดือน แต่มีค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นอีก 766,000 บาท⁽⁶⁾ และเมื่อพิจารณาผลกระทบทางงบประมาณเฉพาะค่ายา oxaliplatin (210 – 270 ล้านบาท) แล้ว คณะอนุกรรมการฯ มีมติเห็นชอบให้คัดเลือก oxaliplatin ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ แต่ไม่เลือก irinotecan เนื่องจากได้ประโยชน์น้อยและไม่คุ้มค่ากับภาระงบประมาณ (เฉพาะค่ายา irinotecan 406 – 521 ล้านบาท)

สำหรับ capecitabine แม้ว่ามีบทบาทในการรักษา แต่ผลการศึกษาด้านความคุ้มค่าชี้ให้เห็นว่า capecitabine ไม่อยู่ในช่วงของความคุ้มค่าที่ 1 GDP per capita ประกอบกับมียา oxaliplatin ใช้แทนได้อย่างมีประสิทธิภาพและคุ้มค่ามากกว่า จึงตัดเงื่อนไขของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรงของ capecitabine ออกจากบัญชี

[†] ค่า Incremental Cost-Effectiveness Ratios (ICERs) คำนวณจาก ส่วนต่างของค่าใช้จ่าย หารด้วย ส่วนต่างของจำนวนปีที่มีการปรับคุณภาพชีวิต (Quality Adjusted Life Years: QALYs) หากมีค่าต่ำกว่า 1 Gross Domestic Product (GDP) per capita (น้อยกว่า 120,000 บาท ต่อ QALY gained) ถือว่าอยู่ในช่วงที่คุ้มค่า

อย่างไรก็ตาม การศึกษาด้านความคุ้มค่าดังกล่าวครอบคลุมเฉพาะผู้ป่วย stage III ขึ้นไป แต่ผู้ป่วย stage II บางส่วน อาจมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยา ซึ่ง capecitabine และ tegafur-uracil เป็นยาที่มีประสิทธิภาพเท่าเทียมกัน⁽⁷⁾ แต่ผลการต่อรองราคา ยา พบว่า tegafur-uracil มีค่าใช้จ่ายเพียงครึ่งหนึ่งของ capecitabine คณะอนุกรรมการฯ จึงคัดเลือก tegafur-uracil ไว้ในบัญชียา โดยมีเงื่อนไขสำหรับ stage II colorectal cancer เท่านั้น

สำหรับการพิจารณา ยา bevacizumab และ cetuximab คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคมะเร็ง โลหิตวิทยา และรังสีรักษา ได้ให้เหตุผลที่ไม่คัดเลือกกว่ายาไม่มีความคุ้มค่า โดยมีค่า ICERs ประมาณ 4 ล้านบาทต่อ QALY gained^(8, 9)

2. ข้อมูลโดยสรุปแยกกลุ่มยา oxaliplatin – irinotecan และ tegafur-uracil - capecitabine

ในการจัดทำข้อมูลยาสำหรับโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง มียาทั้งหมด 9 รายการที่พิจารณา อย่างไรก็ตาม ยา 3 รายการต่อไปนี้ ได้แก่ 1) mitomycin ไม่มีการเปลี่ยนแปลงข้อมูลเพิ่มเติม ส่วน 2) bevacizumab และ 3) cetuximab ยังมีข้อสงสัยในด้านประโยชน์และความคุ้มค่า คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคมะเร็ง โลหิตวิทยา และรังสีรักษา จึงเสนอไม่คัดเลือกไว้ในบัญชียา ซึ่งคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติมีมติเห็นชอบกับข้อเสนอดังกล่าว และด้วยเหตุผลข้างต้น กรอบการจัดทำหลักฐานเชิงประจักษ์เรื่องยาสำหรับโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง จึงมุ่งเน้นไปที่การเปรียบเทียบ oxaliplatin, irinotecan, fluorouracil / leucovorin (5-FU/LV), capecitabine และ tegafur-uracil

2.1 Oxaliplatin และ Irinotecan

ในปัจจุบัน oxaliplatin และ irinotecan ถือเป็นยาที่เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง (colorectal cancer) สำหรับประสิทธิภาพของยาพบว่า ในกรณีใช้เป็น adjuvant therapy สูตรยา oxaliplatin ร่วมกับ fluorouracil และ leucovorin (5-FU/LV) มีประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่า 5-FU/LV ในด้านอัตราการรอดชีวิต และมีประสิทธิภาพมากกว่า 5-FU/LV ในการป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำ ส่วนการให้ยา irinotecan ร่วมกับ 5-FU/LV ในการรักษาแบบ adjuvant therapy ไม่ได้ให้ประโยชน์ที่เหนือไปกว่า 5-FU/LV⁽¹⁰⁾

ด้านประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วย advanced colorectal cancer พบว่า การศึกษาที่เป็น treatment sequences 2 การศึกษา คือ FOCUS trial (5-arm study ยาที่ใช้ ได้แก่ 5-FU/LV, irinotecan, oxaliplatin) และ GERCOR trial (2-arm study ยาที่ใช้ ได้แก่ 5-FU/LV, irinotecan, oxaliplatin) และพบว่าอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วย จาก GERCOR trial (median overall survival) นานกว่าผลลัพธ์จาก FOCUS trial (20.6 – 21.5 เดือน VS 13.7 – 16.2 เดือน)⁽¹¹⁾

สำหรับข้อมูลด้านความปลอดภัย พบว่า การเพิ่ม oxaliplatin เข้าไปในสูตรการรักษา 5-FU/LV เป็นผลเกิดพิษต่อระบบประสาท (neurotoxicity) ได้มากขึ้น และการเพิ่ม irinotecan เข้าไปในสูตรการรักษา 5-FU/LV เป็นผลเกิดการกดไขกระดูก (ผลต่อ neutrophils/granulocytes) มากขึ้น⁽¹⁰⁾

สำหรับข้อมูลด้านความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในต่างประเทศ พบว่า หากเทียบกับข้อเสนอแนะปัจจุบันของ NICE คือ 5-FU/LV monotherapy ตามด้วย irinotecan monotherapy เมื่อมี progression พบว่า 5-FU/LV + irinotecan ตามด้วย 5-FU/LV + oxaliplatin มีค่า ICER £17,000 /QALY ส่วนการให้ 5-FU/LV + oxaliplatin ตามด้วย 5-FU/LV + irinotecan มีค่า ICER £22,000 /QALY⁽¹¹⁾ (ข้อมูลในประเทศไทย จัดทำโดย HiTAP)⁽⁶⁾

ข้อมูลด้านการเบิกจ่าย พบว่า ในประเทศออสเตรเลียและสหราชอาณาจักรให้เบิกจ่าย oxaliplatin (ร่วมกับ 5-FU/LV) ในข้อบ่งใช้ adjuvant treatment และ metastatic colon cancer ส่วน irinotecan (อาจให้ร่วมกับ 5-FU/LV) ให้เบิกจ่ายในข้อบ่งใช้ metastatic colon cancer สำหรับประเทศสกอตแลนด์ ระบุว่า oxaliplatin และ irinotecan ไว้ในสิทธิประโยชน์ แต่อनुญาติเฉพาะแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเป็นผู้สั่งใช้ยา⁽¹²⁻¹⁴⁾

2.2 Capecitabine และ Tegafur-Uracil

ยา Capecitabine และ Tegafur-Uracil ทั้งสองรายการมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เมื่อพิจารณาจาก overall survival (ตารางที่ 4 และ 5)

ตารางที่ 1 สรุปประสิทธิภาพการรักษาเปรียบเทียบ capecitabine และ tegafur-uracil ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะลุกลาม⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

	Douillard JCO 2002		Carmichael JCO 2002		1. Van Cutsem 2001 2. Hoff 2001	
	UFT	5FU Mayo	UFT	5FU Mayo	Cape	5FU Mayo
N	406	396	190	190	301 302	301 303
RR	11.7%	14.5%	10.5%	9%	18.9% 24.8%	15% 15.5%*
OS	12.4 m	13.4 m	12.2 m	10.3 m	13.2 m 12.5 m	12.1 m 13.3 m
DFS	3.5 m	3.8 m	3.4 m	3.3 m	5.2 m 4.3 m	4.7 m 4.7 m

* p<0.05

ตารางที่ 2 สรุปประสิทธิภาพการรักษาเปรียบเทียบ capecitabine และ tegafur-uracil ในมะเร็งลำไส้ใหญ่โดยให้ยาแบบ adjuvant therapy^(7, 19)

	Lembersky, NSABP C-06 ,JCO 2006		Twelves, X-ACT NEJM 2005	
	UFT X 5 cycles	5FU Roswell	Cape X 8 cycles	Mayo
N	770	781	1004	983
stage	II-III		III	
DFS	HR 1.004, p 0.96		HR 0.87 (0.75-1)	
OS	HR 1.014, P 0.45		0.84 (0.69-1.01)	

3. ข้อมูลด้านค่าใช้จ่ายและผลกระทบทางงบประมาณของ oxaliplatin

ตารางที่ 3 คำนวณราคายา oxaliplatin (as FOLFOX) และ irinotecan (as FOLFIRI) เปรียบเทียบราคาที่ต้องรองแล้ว

Drugs	Day	mg/m ² / day	Total mg/cycle (BSA = 1.6m ²)	mg/unit	฿/unit	฿/cycle	฿/12cycles (regimen)
Leucovorin	1, 2	200mg * 2days	640	15	10	426.67	-
5-fluorouracil	1, 2	(400 + 600 mg) * 2days	3,200	1,000	115.82	370.62	-
Oxaliplatin	1	85mg * 1day	136	50	2,500	6800	FOLFOX 91,167.49
Irinotecan	1	180mg * 1day	288	1,000	4,815	13,867.20	FOLFIRI 175,973.89

ตารางที่ 4 คำนวณผลกระทบทางงบประมาณจากการใช้ oxaliplatin และ irinotecan ในผู้ป่วย stage III colorectal cancer

Condition of colorectal cancer	WHO Globocan 2008	Cancer in Thailand 2001- 2003
	9,947	6,240
Patients needed to be treated	2,964	2,308
Budget impact / year (12 courses)		
Oxaliplatin as FOLFOX	270,239,215	210,487,496
Irinotecan as FOLFIRI	521,622,855	406,288,513
Total	791,862,070	616,776,009

หมายเหตุ

- Incidence Colon and rectum = 6,240 คน (Age-standardized incidence rate, ASR)

Male = 11.3, Female = 7.9 / 100,000 population (Ref: Cancer in Thailand Vol. V, NCI, 2001- 2003)

ดังนั้นจึงประมาณการณประชากรประเทศไทยที่เป็นโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักได้

= $(11.3+7.9)/200,000 * 65$ ล้านคน หรือ 6,240 คน

- Incidence Colon and rectum stage III = 2,308 คน

stage III Male = 32%, Female = 42% (Source: รพ. สงขลา ปี 1998-2007)

คิดเป็น stage III = $(32\%+42\%) / 2 = 37\%$

ดังนั้นจึงคิดเป็นผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะที่ 3 ได้ = $37\% * 6,240 = 2,308$ คน

ตารางที่ 5: แสดงการคำนวณราคา ยา capecitabine และ tegafur-uracil

<p>Capecitabine (124.71 ฿/tab → 114.64 ฿/tab)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Capecitabine 1,250 mg/m² p.o. b.i.d ● 14 days every 3 weeks ● BSA 1.6 = 4000 mg/day (8 tabs) 	
<p>3-week cycles x8: Adjuvant therapy colorectal cancer (6 tabs x 14 days THEN pause 7 days)</p>	<p>= ราคายา * 8tab/day * 14days/cycle * 8cycles</p> <p>Old total cost = 124.71 * 8 * 14 * 8 = 111,740</p> <p>New total cost = 114.64 * 8 * 14 * 8 = 102,717</p>
<p>3-week cycles x5: Metastatic colorectal cancer (6 tabs x 14 days THEN pause 7 days)</p>	<p>= ราคายา * 8tab/day * 14days/cycle * 5cycles</p> <p>Old total cost = 124.71 * 8 * 14 * 5 = 69,838</p> <p>New total cost = 114.64 * 8 * 14 * 5 = 64,198</p>
<p>Tegafur-uracil (79 ฿/tab → 56 ฿/tab)</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Tegafur-uracil 300mg/m² ● Leucovorin 75-90 mg/day --> 6tab/day (DMSIC 25.50 ฿/tab → 10 ฿/tab) ● 28 days every 5 weeks ● BSA 1.6 = 480 mg/day (5tabs, rounds up) 	
<p>5-week cycles x5: Adjuvant therapy colorectal cancer (Tegafur 5 tabs (300 mg/m²)/d x 28 days AND leucovorin 6 tabs (90 mg/d)/d x 28 days THEN pause 7 days): No. of treatment cycle is not specified</p>	<p>= ((5tab/day * ราคายา tegafur-uracil) + (6tab/day * ราคายา Leucovorin)) * 28days/cycle * 5cycle</p> <p>Old total cost = ((5 * 79) + (6 * 25.50)) * 28 * 5 = 76,720</p> <p>New total cost = ((5 * 56) + (6 * 25.50)) * 28 * 5 = 47,600</p>
<p>5-week cycles x3: Metastatic colorectal cancer (Tegafur 5 tabs (300 mg/m²)/d x 28 days AND leucovorin 6 tabs (90 mg/d)/d x 28 days THEN pause 7 days): No. of treatment cycle is not specified</p>	<p>= ((5tab/day * ราคายา tegafur-uracil) + (6tab/day * ราคายา Leucovorin)) * 28days/cycle * 3cycle</p> <p>Old total cost = ((5 * 79) + (6 * 25.50)) * 28 * 3 = 46,032</p> <p>New total cost = ((5 * 56) + (6 * 25.50)) * 28 * 3 = 28,560</p>

4. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

4.1 ข้อมูลจากรายการยาในต่างประเทศ

- 4.1.1 ข้อมูลจาก WHO Model Formulary 2008⁽²⁰⁾ ไม่พบข้อมูล
- 4.1.2 ข้อมูลจาก WHO Model Lists 2011⁽²¹⁾ ไม่พบข้อมูล
- 4.1.3 ข้อมูลจาก Australian Pharmaceutical Benefit Scheme 2011, Jul⁽¹²⁾

Irinotecan ต้องขออนุมัติการเบิกจ่าย และให้เบิกจ่ายเฉพาะ metastatic colorectal cancer ที่มี WHO performance status ≤ 2

IRINOTECAN HYDROCHLORIDE TRIHYDRATE

Authority required (STREAMLINED)

3184

Metastatic colorectal cancer in patients with a WHO performance status of 2 or less.

Note

In first-line usage, effectiveness and tolerance may be improved when irinotecan is combined with an infusional 5-fluorouracil regimen.

Oxaliplatin ต้องขออนุมัติการเบิกจ่าย และให้เบิกจ่ายเฉพาะ metastatic colorectal cancer ที่มี WHO performance status ≤ 2 โดยให้ร่วมกับ capecitabine หรือ 5-FU/LV

อีกกรณีหนึ่ง คือ ใช้ใน adjuvant treatment of stage III (Dukes C) colon cancer โดยให้ร่วมกับ 5-FU/LV หลังจากตัดเนื้องอกปฐมภูมิออก

OXALIPLATIN

Authority required

Metastatic colorectal cancer in a patient with a WHO performance status of 2 or less, to be used in combination with:

(a) capecitabine; or

(b) 5-fluorouracil and folinic acid;

Adjuvant treatment of stage III (Dukes C) colon cancer, in combination with 5-fluorouracil and folinic acid, following complete resection of the primary tumour.

Note

Oxaliplatin is not PBS-subsidised for the treatment of patients with stage II (Dukes B) colon cancer.

Oxaliplatin is not PBS-subsidised for the adjuvant treatment of patients with rectal cancer.

- 4.1.4 ข้อมูลจาก Lothian Joint Formulary 2011⁽¹³⁾

ยามะเร็งเหล่านี้ถูกระบุไว้ใน Formulary โดยให้ใช้เฉพาะผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น และไม่เหมาะที่จะใช้ในหน่วยบริการปฐมภูมิ

The prescribing notes for the following sub-sections have been combined and do not follow the structure of chapter 8.1 of the BNF.

Most of the oncology drugs listed below are for specialist use only and are not suitable for general use in primary care. They are listed here for information only. The only oncology drugs that may be prescribed on occasion by GPs are cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, mercaptopurine and hydroxyurea.

8.1.5 Other antineoplastic drugs

Altretamine, amsacrine, bexarotene, bortezomib, carboplatin, cisplatin, crisantaspase, dacarbazine, docetaxel, hydroxycarbamide (hydroxyurea), imatinib, irinotecan, oxaliplatin, paclitaxel, pentostatin, procarbazine, temozolomide, topotecan, trastuzumab.

4.1.5 ข้อมูลจาก British National Formulary 61⁽¹⁴⁾

Oxaliplatin ได้รับอนุมัติให้ใช้ร่วมกับ 5-FU/LV ในการรักษา metastatic colorectal cancer และ adjuvant treatment ใน colon cancer หลังจากตัดเนื้องอกปฐมภูมิแล้ว สำหรับผลข้างเคียงที่ทำให้ต้องจำกัดขนาดการใช้ยาคือ พิษต่อระบบประสาท ผลข้างเคียงอื่นๆ ได้แก่ ไม่สบายท้อง พิษต่อหู กดไขกระดูก หากมีอาการทางระบบทางเดินหายใจโดยไม่ทราบสาเหตุให้หยุดใช้จนกว่าจะทราบสาเหตุ ซึ่งตัดสาเหตุ interstitial lung disease และ pulmonary fibrosis

Irinotecan และ topotecan ยับยั้ง topoisomerase I ซึ่งเกี่ยวข้องกับ DNA replication ทั้งนี้ irinotecan ได้รับอนุมัติใน metastatic colorectal cancer โดยให้ร่วมกับ 5-FU/LV หรือให้เป็นยาเดี่ยว หลังจากล้มเหลวด้วยการรักษาจาก 5-FU นอกจากนี้ยังได้รับอนุมัติให้ใช้ร่วมกับ cetuximab ในการรักษา epidermal growth factor receptor-expressing metastatic colorectal cancer หลังจากล้มเหลวจากการใช้เคมีบำบัดที่ประกอบด้วย irinotecan และยังคงได้รับอนุมัติให้ใช้ร่วมกับ 5-FU/LV และ bevacizumab เป็นแนวทางแรกในการรักษา metastatic carcinoma ของลำไส้ใหญ่หรือไส้ตรง และยังคงได้รับอนุมัติในการใช้ร่วมกับ capecitabine ± bevacizumab สำหรับเป็นแนวทางแรกในการรักษา metastatic colorectal cancer

สำหรับข้อแนะนำจาก NICE guidance ต่อการใช้ irinotecan, oxaliplatin และ raltitrexed ใน advanced colorectal cancer แนะนำว่า สูตรยาร่วมระหว่าง 5-FU/LV + irinotecan หรือ 5-FU/LV + oxaliplatin เป็นทางเลือกแรกในการรักษา advanced colorectal cancer

ส่วนการให้ irinotecan เพียงอย่างเดียว หรือ 5-FU/LV + oxaliplatin เป็นตัวเลือกในการรักษาต่อเนื่อง (subsequent treatment)

Platinum compounds

Oxaliplatin is licensed in combination with fluorouracil and folinic acid, for the treatment of metastatic colorectal cancer and as adjuvant treatment of colon cancer after resection of the primary tumour; it is given by intravenous infusion. Neurotoxic side-effects (including sensory peripheral neuropathy) are dose limiting. Other side-effects include gastro-intestinal disturbances, ototoxicity, and myelosuppression. If unexplained respiratory symptoms occur, oxaliplatin should be discontinued until investigations exclude interstitial lung disease and pulmonary fibrosis.

NICE guidance

[Irinotecan, oxaliplatin, and raltitrexed for advanced colorectal cancer \(August 2005\)](#)

A combination of fluorouracil and folinic acid with either irinotecan or oxaliplatin are options for first-line treatment for advanced colorectal cancer.

Irinotecan alone or fluorouracil and folinic acid with oxaliplatin are options for patients who require further treatment subsequently.

Raltitrexed is **not** recommended for the treatment of advanced colorectal cancer. Its use should be confined to clinical studies.

Topoisomerase I inhibitors

Irinotecan and topotecan inhibit topoisomerase I, an enzyme involved in DNA replication.

Irinotecan is licensed for metastatic colorectal cancer in combination with fluorouracil and folinic acid or as monotherapy when treatment containing fluorouracil has failed. It is also licensed in combination with cetuximab for the treatment of epidermal growth factor receptor-expressing metastatic colorectal cancer after failure of chemotherapy that has included irinotecan. Irinotecan is also licensed in combination with 5-fluorouracil, folinic acid and bevacizumab for the first-line treatment of metastatic carcinoma of the colon or rectum. Irinotecan is also licensed in combination with capecitabine with

or without bevacizumab for the first-line treatment of metastatic colorectal carcinoma. Irinotecan is given by intravenous infusion.

4.2 ข้อมูลจาก drug monographs

4.2.1 ข้อมูลจาก MicroMedex 2011⁽²²⁾

ตารางที่ 6 สรุปการประเมินยาในแต่ละข้อบ่งใช้จาก Micromedex

Indications	Evaluation	Oxaliplatin	Irinotecan
Colon cancer, Adjuvant stage II, in combination with 5-fluorouracil/leucovorin	US FDA Approval	No	-
	Efficacy	F	-
	Recommendation	IIb	-
	Strength of evidence	B	-
Colon cancer, Adjuvant stage III (in combination with infusional 5-fluorouracil/leucovorin in patients who have undergone complete resection of the primary tumor)	US FDA Approval	Yes	-
	Efficacy	E	-
	Recommendation	IIa	-
	Strength of evidence	B	-
Colorectal cancer	US FDA Approval	No	No
	Efficacy	F	F
	Recommendation	IIb	IIb
	Strength of evidence	B	B
Colorectal cancer, Advanced, in combination with capecitabine as first-line therapy	US FDA Approval	No	-
	Efficacy	F	-
	Recommendation	IIb	-
	Strength of evidence	B	-
Colorectal cancer, Advanced, in combination with infusional 5-fluorouracil/leucovorin	US FDA Approval	Yes	-
	Efficacy	E	-
	Recommendation	IIa	-
	Strength of evidence	B	-
Metastatic colorectal cancer, First-line therapy, in combination with bevacizumab and capecitabine	US FDA Approval	No	-
	Efficacy	F	-
	Recommendation	IIb	-
	Strength of evidence	B	-
Metastatic colorectal cancer, First-line therapy, in combination with 5-fluorouracil and leucovorin	US FDA Approval	-	Yes
	Efficacy	-	E
	Recommendation	-	IIa
	Strength of evidence	-	B
Metastatic colorectal cancer, In patients whose disease has recurred/progressed after initial 5-fluorouracil-based therapy	US FDA Approval	-	Yes
	Efficacy	-	E
	Recommendation	-	IIa
	Strength of evidence	-	B

หมายเหตุ: ตัวย่อ US FDA approval = การอนุมัติข้อบ่งใช้โดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา, yr = years, mo = months; *MicroMedex efficacy* ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; *MicroMedex recommendations class* แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การใช้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการใช้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการใช้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การใช้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; *MicroMedex strength of evidence* แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช้การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

4.3 ข้อมูลจาก practice guidelines และการทบทวนวรรณกรรม

4.3.1 ข้อมูลจาก NICE guidance

NICE guidance TA 93⁽¹¹⁾

ข้อแนะนำจาก NICE guidance ในการรักษา colorectal cancer มีดังนี้

1.1 irinotecan และ oxaliplatin เป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วย advanced colorectal cancer ดังนี้

- irinotecan ร่วมกับ 5-FU/LV เป็นแนวทางแรกในการรักษา หรือใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาต่อเนื่อง (subsequent therapy)
- oxaliplatin ร่วมกับ 5-FU/LV เป็นแนวทางแรกในการรักษาหรือใช้ในการรักษาต่อเนื่อง (subsequent therapy)

ข้อมูลสำคัญจาก NICE guidance ซึ่งสรุปลำดับการรักษา (Treatment sequences) จาก GERCOR trial ซึ่งศึกษาในผู้ป่วย advanced colorectal cancer พบว่า median overall survival 20.6 – 21.5 เดือน ซึ่งนานกว่าผลลัพธ์จาก FOCUS trial (13.7 – 16.2 เดือน)

ตารางที่ 7 สรุปผลการศึกษาด้านคลินิกของยา irinotecan และ oxaliplatin ในโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง

Treatment arms	FOCUS trial	GERCOR trial
1	5-FU/LV → irinotecan	5-FU/LV + irinotecan → 5-FU/LV + oxaliplatin
2	5-FU/LV → 5-FU/LV + irinotecan	5-FU/LV + oxaliplatin → 5-FU/LV + irinotecan
3	5-FU/LV + irinotecan	
4	5-FU/LV → 5-FU/LV + oxaliplatin	
5	5-FU/LV + oxaliplatin	

หมายเหตุ: เครื่องหมาย “→” หมายถึง หลังจากรักษาด้วยแนวทางแรกแล้ว โรคเกิดก้าวหน้า จึงเปลี่ยนไปใช้แนวทางการรักษาที่สอง

สำหรับข้อมูลด้าน cost-effectiveness พบว่า หากเทียบกับข้อแนะนำปัจจุบันของ NICE คือ 5-FU/LV monotherapy ตามด้วย irinotecan monotherapy เมื่อมี progression พบว่า 5-FU/LV + irinotecan ตามด้วย 5-

FU/LV + oxaliplatin มีค่า ICER £17,000 /QALY ส่วนการให้ 5-FU/LV + oxaliplatin ตามด้วย 5-FU/LV + irinotecan มีค่า ICER £22,000 /QALY

1 Guidance

1.1 Irinotecan and oxaliplatin, within their licensed indications, are recommended as treatment options for people with advanced colorectal cancer as follows:

- irinotecan in combination with 5-fluorouracil and folinic acid as first-line therapy, or irinotecan alone in subsequent therapy
- oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil and folinic acid as first-line or subsequent therapy.

4.1 Clinical effectiveness

Treatment sequences

4.1.24 In the FOCUS study, 2135 patients were randomised into five arms and followed up for 36 months. Treatments in the five study arms (A–E) were as follows: A – 5-FU/LV alone followed by irinotecan alone at progression (current NICE guidance); B – 5-FU/LV alone followed by the combination of irinotecan and 5-FU/LV at progression (not a licensed indication); C – a combination of irinotecan and 5-FU/LV; D – 5-FU alone followed by the combination of oxaliplatin and 5-FU/LV at progression; E – a combination of oxaliplatin and 5-FU/LV. The FOCUS study also included third-line salvage therapy where clinicians deemed it necessary. The Committee was made aware that FOCUS investigators had been discouraged from recruiting patients whose disease could have become downstaged to operability after chemotherapy.

4.1.26 In the FOCUS trial, median overall survival ranged from 13.7 to 16.2 months and the differences between treatment arms were not statistically significant. Statistically significant differences of 2.3–2.5 months were seen only for the outcome of progression-free survival between the first-line combination sequence plan and plan A (first-line 5-FU/LV followed by irinotecan – currently recommended by NICE). Staged second-line combination treatment regimens were as effective as first-line combination sequences in median overall survival, but there was better median progression-free survival for the first-line combination therapies.

4.1.25 In the GERCOR trial 226 patients were randomised into two arms and followed up for 44 months. One group received first-line therapy with a combination of irinotecan and 5-FU/LV, followed by a combination of oxaliplatin and 5-FU/LV on disease progression. The other group received the combination therapies in the opposite order. The GERCOR study did not allow third-line salvage therapy.

4.1.27 In the GERCOR trial, median overall survival was 20.6–21.5 months, which was considerably longer than in the FOCUS trial. However, a direct comparison of the GERCOR and FOCUS data is difficult because it is not certain whether the baseline characteristics of participants in the two RCTs were similar. In the GERCOR study the treatment sequences were not significantly different in terms of survival.

4.2 Cost effectiveness

4.2.8 For the first-line combination of irinotecan and 5-FU/LV, the analysis resulted in costs of £12,000 per life year gained, £45,000 per progression-free life year, and £14,000 per QALY gained.

4.2.9 For the first-line combination of oxaliplatin and 5-FU/LV, the analysis resulted in costs of £44,000 per life year gained, £40,000 per progression-free life year gained, and £68,000 per QALY gained.

4.2.10 For staged combination therapy of oxaliplatin with 5-FU/LV (after failure of 5-FU/LV monotherapy), the model resulted in costs of £24,000 per life year gained and £32,000 per QALY gained. The analysis of staged combination therapy of irinotecan with 5-FU/LV (after failure of 5-FU/LV monotherapy), resulted in £13,000 per life year gained and £10,000 per QALY gained.

4.2.11 The Assessment Group model also considered an indirect comparison of the treatment sequences used in the GERCOR study with the treatment sequence currently recommended by NICE (5-FU/LV monotherapy followed by irinotecan monotherapy on progression). Under the 'cautious' assumption of comparability of patients that entered in the two trials, the combination of first-line irinotecan with 5-FU/LV followed by the combination of oxaliplatin with 5-FU/LV resulted in costs of £13,000 per life year gained, £96,000 per progression-free life year gained, and £17,000 per QALY gained. The combination of first-line oxaliplatin with 5-FU/LV followed by the combination of irinotecan with 5-FU/LV resulted in costs of £17,000 per life year gained, £63,000 per progression-free life year gained, and £22,000 per QALY gained.

NICE guidance TA 100⁽²³⁾

ข้อแนะนำจาก NICE guidance ในการใช้ adjuvant treatment ในผู้ป่วย stage III (Dukes' C) colon cancer หลังจากผ่าตัดไปแล้ว มีทางเลือกในการรักษา ดังนี้

- capecitabine เป็นยาเดี่ยว
- oxaliplatin + 5-FU/LV

ข้อมูลในขณะนี้ พบว่า การใช้ capecitabine มีประสิทธิภาพอย่างน้อยเทียบเท่ากับ 5-FU/LV โดย preliminary report พบว่า recurrence ในกลุ่มที่ได้รับ capecitabine 35% ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ 5-FU/LV 39% (HR 0.87; 95%CI 0.75 – 1.00) ส่วนข้อมูลด้าน overall survival ที่ median follow-up 3.8 ปี พบว่า กลุ่มที่ได้รับ capecitabine 80% ยังรอดชีวิต และกลุ่มที่ได้รับ 5-FU/LV 77% ยังรอดชีวิตอยู่

ข้อมูลจาก Phase III study 2 การศึกษา (MOSAIC trial และ NSABP C-07 trial) พบว่า ข้อมูลจาก interim report ที่ 3 และ 4 ปี พบว่า ที่ median follow-up 38 เดือน กลุ่มที่ได้รับ oxaliplatin + 5-FU/LV 88.2% ยังมีชีวิตอยู่ และกลุ่มที่ได้รับ 5-FU/LV 87.0% ยังมีชีวิตอยู่

ข้อมูลด้านความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ซึ่งรายงานเป็น base-case per QALY gain (CQG) มีสองวิธีที่ใช้ศึกษา โดยวิธีแรกใช้ absolute predicted long-term survival และข้อมูลราคาจาก Assessment Group model และวิธีที่สองใช้ข้อมูล marginal cost effectiveness ของ oxaliplatin + 5-FU/LV และ capecitabine เทียบกับตัวเปรียบเทียบใน MOSAIC trial และ X-ACT trial พบว่า ICER ของ oxaliplatin + 5-FU/LV เทียบกับ capecitabine วิธีแรกเป็น £12,874 (£16,283 additional costs and 1.26 QALYs) และวิธีที่สองเป็น £46,814 (£16,283 additional costs and 0.35 QALYs)

สำหรับการเปรียบเทียบแบบที่สอง ซึ่งใช้ข้อมูลจาก MOSAIC trial และ X-ACT trial พบว่า CQG ของ oxaliplatin + 5-FU/LV เป็น £5,777 (additional cost £12,963 และเพิ่ม 2.24 QALYs)

1 Guidance

1.1 The following are recommended as options for the adjuvant treatment of patients with stage III (Dukes' C) colon cancer following surgery for the condition:

- capecitabine as monotherapy
- oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil and folinic acid.

4.1 Clinical effectiveness

Capecitabine

4.1.3 After a median follow-up of 3.8 years, 35% of patients in the capecitabine arm had experienced disease recurrence (relapse or new occurrence of colon cancer) or died, compared with 39% in the 5-FU/LV arm. The hazard ratio for recurrence was 0.87 (95% CI, 0.75 to 1.00). Updated analyses, not specified in the protocol, showed that with longer follow-up (minimum 3 years and median 4.4 years) capecitabine remained at least as effective as 5-FU/LV.

4.1.4 Overall survival data were not mature at the time of the primary (specified) and secondary (ad hoc) analyses. However, at 3.8 years median follow-up, 80% and 77% of patients were alive in the capecitabine and 5-FU/LV arms, respectively.

Oxaliplatin

4.1.8 Two phase III, randomised active-controlled trials that compared oxaliplatin with standard treatment were identified by the Assessment Group. The first was the Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-fluorouracil and leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) trial. (This was open-label and had 2246 participants – 60% with stage III and the remainder with stage II colon cancer.) The second trial was the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP C-07) trial. (This had 2492 participants – 71% with stage III and the remainder with stage II colon cancer.) The NSABP C-07 trial was only available in abstract form.

4.1.11 Overall survival results for MOSAIC and NSABP C-07 are to be calculated at follow-up periods of 6 years and 5 years respectively. No mature data are available for MOSAIC at present, and the interim 3-year and 4-year analyses report no statistically significant differences in overall survival between the study groups; 88.2% and 87.0% still alive at 38 months in the oxaliplatin plus 5-FU/LV and the 5-FU/LV arms, respectively, and a hazard ratio for death of 0.89 (95% CI, 0.72 to 1.09) in the 4-year analysis favouring the addition of oxaliplatin. The abstract of the NSABP C-07 trial did not report overall survival.

4.2 Cost effectiveness

4.2.14 In the absence of studies directly comparing oxaliplatin plus 5-FU/LV (de Gramont) with capecitabine, the Assessment Group modelled indirect comparisons of oxaliplatin plus 5-FU/LV (de Gramont) versus capecitabine, and oxaliplatin plus 5-FU/LV versus bolus 5-FU/LV, in the adjuvant treatment of stage III colon cancer.

- For the first comparison, two approaches were taken. The first used the absolute predicted long-term survival and cost data of the Assessment Group model, and the second used the marginal cost effectiveness of oxaliplatin plus 5-FU/LV (de Gramont) and of capecitabine against the comparator arms of MOSAIC and X-ACT, respectively. The estimated CQGs for oxaliplatin plus 5-FU/LV (de Gramont) compared with capecitabine were £12,874 (£16,283 additional costs and 1.26 QALYs) and £46,814 (£16,283 additional costs and 0.35 QALYs) for the first and second approach, respectively.
- The second comparison, using data from the MOSAIC and X-ACT trials, resulted in an estimated CQG of £5777 for oxaliplatin plus 5-FU/LV (de Gramont) versus bolus 5-FU/LV (Mayo Clinic regimen), consisting of £12,963 in additional costs and 2.24 QALYs.

4.3.2 ข้อมูลจาก NCCN guidelines 2011⁽²⁴⁾

ดู NCCN guidelines: Colon cancer หน้า COL-E 1, 3 และ COL-C 4, 5

สูตรยาที่ใช้ใน adjuvant therapy เช่น

- Capecitabine
- FOLFOX

สูตรยาที่ใช้ใน advanced หรือ metastatic colon cancer เช่น

- FOLOFOX
- mFOLOFOX6
- CapeOX
- FOLFIRI
- Bevacizumab + 5-FU containing regimens

4.4 ข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์

4.4.1 Cochrane Library

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Cochrane Library เมื่อวันที่ 29 กรกฎาคม 2554 พบข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการรักษา มะเร็งลำไส้ใหญ่ 2 ผลลัพธ์ สรุปได้ดังนี้

Golfinopoulos, et al., 2007⁽⁵⁾ ทำการศึกษารวบรวมข้อมูลการทดลองทางคลินิกในการรักษา advanced colorectal cancer ตั้งแต่ปี 1967 – 2006 ซึ่งแบ่งประเภทออกเป็น การใช้หรือไม่ใช้ 5-FU เป็นฐานในการรักษา, irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab, และ cetuximab พบทั้งหมด 226 การทดลอง (รวม 47,671 ราย) มี 133 สูตร การรักษา และหากแบ่งประเภทตามที่กำหนดแล้วจะมี 29 คู่เปรียบเทียบ (N = 8,043 ราย) ซึ่งสรุปได้ว่า สูตรยาที่มีความน่าจะเป็นสูงสุดในการยืดอายุคือ 5-FU/LV + irinotecan + bevacizumab (72% probability, HR 0.62; 95% Credibility Interval (CrI) 0.41 – 0.92 เมื่อเทียบกับ 5-FU/LV) ส่วนสูตรยาที่มีประโยชน์ลดลงมาได้แก่ oxaliplatin (HR 0.84), irinotecan (0.93), irinotecan + oxaliplatin (HR 0.81) หรือ bevacizumab อย่างเดียว (HR 0.79) เมื่อเทียบกับ 5-FU/LV

Background: Numerous randomized trials have compared different systemic treatment regimens in patients with advanced colorectal cancer. While survival advances have apparently been achieved, the magnitude of these incremental benefits across diverse regimens is less clear.

Objectives: We aimed to present the evolution of the randomized evidence over time as newer regimens were tested. We examined whether there is superior survival with specific regimens versus others and evaluated the magnitude of the benefit.

Methods: We systematically reviewed randomized trials comparing systemic treatment regimens in advanced colorectal cancer. Treatment was categorized by the use or not of 5 fluorouracil-based regimens, irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab, and cetuximab. We used multiple-treatment meta-analysis methodology to combine information from direct and indirect comparisons of different categories of chemotherapy, excluding old regimens of 5-fluorouracil without leucovorin. Monte Carlo simulations were used to determine which regimen most improved survival. We performed analyses of all trials and separately for trials that examined first-line treatments.

Results: We found **226 trials** (N = 47,671 patients) involving 133 different chemotherapy regimens published in **1967 to 2006**. Thirty trials compared different types of chemotherapy, according to our categorization, including 29 comparisons with usable survival information for multiple-treatment meta-analysis (N = 8,043 patients). Several of the most effective regimens had not been compared directly, and thus there was some uncertainty in ranking their effectiveness. There was a 72% probability that the regimen that best prolonged survival is the 5 fluorouracil + leucovorin + irinotecan + bevacizumab combination (HR 0.62, 95% credibility interval [CrI] 0.41 - 0.92 against 5 fluorouracil + leucovorin chemotherapy), but the 95% ranking CrI suggested this regimen is anywhere between 1st and 4th best. When analyses were limited to first line treatment, the same regimen showed a 64% probability that it was the best in prolonging survival (95% CrI, 1st - 3rd). Less definitive benefits were seen with the addition of oxaliplatin (HR 0.84), irinotecan (HR 0.93) irinotecan + oxaliplatin (HR 0.81), or bevacizumab alone (HR 0.79) to 5 fluorouracil + leucovorin.

Conclusions: For patients with expected one year survival on 5 fluorouracil + leucovorin, the benefits translate to two months prolongation with the addition of oxaliplatin and/or irinotecan and seven months prolongation with the addition of irinotecan + bevacizumab. More direct comparisons of the most effective regimens should be encouraged.

Roqué i Figuls, et al., 2009⁽²⁵⁾ ทำการศึกษาแบบ systematic review และ meta-analysis ในประสิทธิภาพของทางเลือกที่สองของการรักษาผู้ป่วย advanced colorectal cancer ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาจากทางเลือกแรก พบข้อมูลจาก 7 RCTs เมื่อนำมาวิเคราะห์ร่วมกัน ทำให้สรุปได้ว่า การใช้ irinotecan เป็นทางเลือกที่สอง (second-line therapy) มีประโยชน์ปานกลางในแง่ของระยะเวลาการรอดชีวิตและระยะเวลาที่โรคไม่ก้าวหน้า เหนือกว่าการดูแลอย่างดีที่สุด (best supportive care) และเหนือกว่าการให้ Fluorouracil

Abstract

Background: Chemotherapy is widely used in colorectal cancer that has relapsed or failed to respond to first-line treatment.

Objectives: To determine the efficacy of second-line chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer.

Search strategy: We performed electronic searches in the following databases: MEDLINE (via PubMed; 1964-September 2007), EMBASE (via OVID; 1980-September 2007) and The Cochrane Library 2007, Issue 2.

Selection criteria: Studies assessing the efficacy of second-line chemotherapy (single or combined treatment with any chemotherapeutic agent, at any dose and number of cycles) in patients with advanced colorectal cancer that progressed, recurred or did not respond to first-line chemotherapy.

Data collection and analysis: A descriptive analysis of the included trials was performed, due to the huge clinical heterogeneity between them.

Main results: Seven randomized controlled trials (RCTs) were included; one of high quality, five of moderate quality, and one conference abstract. Second-line chemotherapy (irinotecan) showed moderate benefits in overall survival and progression-free survival over Best Supportive Care (BSC) and fluorouracil (5-FU). Fractionated administration has not proven to be more beneficial and is more toxic. Definitive results concerning the benefits and risks of oxaliplatin are pending publication.

Authors' conclusions: Second-line chemotherapy is effective in prolonging time to progression and survival in patients with advanced colorectal cancer. Further RCTs are needed to assess the optimal chemotherapy regimen.

4.4.2 BMJ Clinical Evidence

Qureshi, et al., 2010⁽¹⁰⁾

ทางเลือกในการรักษา adjuvant systemic chemotherapy พบว่า การให้ 5-FU/LV + irinotecan เทียบกับ 5-FU/LV พบว่าประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน

ในการรักษา recurrence disease พบว่า

การให้ 5-FU/LV + irinotecan เทียบกับ 5-FU/LV พบว่าประสิทธิภาพไม่แตกต่างกัน

ส่วนการให้ 5-FU/LV + oxaliplatin เทียบกับ 5-FU/LV มีประสิทธิภาพมากกว่า 5-FU/LV โดยลด recurrence ใน 3 ปี และเพิ่ม disease-free survival ที่ 3 และ 4 ปี ในผู้ป่วย stage II และ III colon cancer

- Recurrence HR 0.77, 95%CI 0.65 – 0.91, p = 0.002, disease free survival 78% ในกลุ่มที่ได้รับ oxaliplatin + 5-FU/LV และเป็น 73% ในกลุ่มที่ได้รับ 5-FU/LV, p = 0.002 อย่างไรก็ตาม ต้องพึงระวังว่า ข้อมูลนี้เป็น preliminary data
- ข้อมูลอีกการศึกษาทดลองหนึ่งพบว่า oxaliplatin + 5-FU/LV เทียบกับ 5-FU/LV ที่เวลา 4 ปี มี disease-free survival, HR 0.80, 95%CI 0.69 – 0.93, p = 0.0034
- ข้อมูลเกี่ยวกับด้านความปลอดภัย พบว่า ผลข้างเคียงที่สำคัญคือ พิษต่อระบบประสาท

QUESTION What are the effects of treatments for colorectal cancer?

OPTION ADJUVANT SYSTEMIC CHEMOTHERAPY .

Low-dose leucovorin plus fluorouracil compared with high-dose leucovorin plus fluorouracil High-dose leucovorin plus fluorouracil seems no more effective than low-dose leucovorin plus fluorouracil at reducing recurrence at 3 years in people with Dukes' B and C colorectal cancer (high-quality evidence).

Benefits

Low-dose leucovorin plus fluorouracil versus high-dose leucovorin plus fluorouracil:

We found one RCT (4927 people with Dukes' A [0.2%], B [28%], or C [72%] colorectal cancer and no residual disease after surgery), which compared adjuvant high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin in people given intravenous fluorouracil. [28] It found no significant difference between groups in mortality or recurrence rate after 3 years (mortality: 30% with high-dose v 29% with low-dose; OR 1.04, 95% CI 0.94 to 1.15; recurrence: 888/2464 [36%] with high-dose v 888/2463 [36%] with low-dose; OR 1.00, 95% CI 0.91 to 1.09). [28]

Harms

Low-dose leucovorin plus fluorouracil versus high-dose leucovorin plus fluorouracil:

The RCT reported a treatment-related mortality of 0.1% (see fluorouracil plus leucovorin plus levamisole versus fluorouracil plus leucovorin alone above). [28]

Fluorouracil plus leucovorin plus levamisole versus fluorouracil plus leucovorin alone:

The first RCT reported that serious unexpected adverse effects were rare and almost all toxic effects seen were those to be expected with the regimens (further details of adverse effects not reported). [28] It reported that treatment-related mortality was 0.1% (4 deaths). The second RCT stated that 13 toxic deaths (1%) were reported, with no significant difference among treatments (P value not reported). [29] It did not statistically compare adverse effects between individual groups.

Fluorouracil plus leucovorin plus irinotecan compared with fluorouracil plus leucovorin alone Adding irinotecan to fluorouracil plus leucovorin is no more effective than fluorouracil plus leucovorin alone at improving overall survival at 5 years in people with stage III colon cancer (high-quality evidence).

Recurrence (recurrence [local, metastasis], disease-free survival)

Fluorouracil plus leucovorin plus oxaliplatin compared with fluorouracil plus leucovorin alone Adding oxaliplatin to fluorouracil plus leucovorin is more effective than fluorouracil plus leucovorin alone in reducing recurrence at 3 years and improving disease-free survival at 3 to 4 years in people with stage II and III colon cancer (high-quality evidence).

Benefits

We found two RCTs. [45] [46] The first RCT (2246 people with stage II [40%] or stage III [60%] colon cancer; the MOSAIC trial) compared adjuvant fluorouracil plus leucovorin plus oxaliplatin versus fluorouracil plus leucovorin alone following curative resection. [45] The RCT found that fluorouracil plus leucovorin plus oxaliplatin significantly decreased recurrence and significantly increased disease-free survival after a median follow-up of 37 months (recurrence: HR 0.77, 95% CI 0.65 to 0.91; P = 0.002; disease-free survival: 78% with fluorouracil plus leucovorin plus oxaliplatin v 73% with fluorouracil plus leucovorin alone; P = 0.002). [45] It found no significant difference between groups in overall survival after a median follow-up of 37 months (HR 0.90, 95% CI 0.71 to 1.13). However, it noted that these data were preliminary and immature and that it was too early to compare the groups statistically in terms of survival. Hence, no conclusion could be drawn on survival until longer follow-up was reported.

The second RCT (2492 people with stage II [29%] or stage III [71%] colon cancer) compared weekly bolus 5-fluorouracil plus leucovorin plus oxaliplatin versus 5-fluorouracil plus leucovorin alone. [46] The RCT found that the addition of oxaliplatin significantly improved disease-free survival compared with 5-fluorouracil plus leucovorin alone at 4 years (results presented graphically; HR 0.80, 95% CI 0.69 to 0.93; P = 0.0034). The RCT reported that the protocol required analysis of survival at 5 years' follow-up, which would be reported in a subsequent publication. [46]

Harms

The first RCT found that, compared with fluorouracil plus leucovorin alone, fluorouracil plus leucovorin plus oxaliplatin was associated with a significant increase of grade 3/4 adverse effects including paraesthesia, neutropenia, thrombocytopenia, nausea, diarrhoea, vomiting, allergic reactions, and neutropenia with fever or infection (paraesthesia: P = 0.001; neutropenia: P less than 0.001; thrombocytopenia: P = 0.001; nausea: P less than 0.001; diarrhoea: P less than 0.001; vomiting: P less than 0.001; allergic reactions: P less than 0.001; neutropenia with fever or infection: P less than 0.001). [45] Overall, 92% of people in the oxaliplatin group had peripheral neuropathy during treatment, half of which was grade 1. In total, 137 (12%) of people had grade 3 peripheral neuropathy during treatment, 11 (1%) people had grade 3 peripheral neuropathy at 12 months, and five (0.5%) people had it at 18 months. [45] Twelve people died within 1 month after the end of treatment (6 people in each group).

The second RCT reported that 13 people (1.0%) treated with fluorouracil plus leucovorin and 15 people (1.2%) with the oxaliplatin regimen died from any cause within 60 days of chemotherapy (P = 0.49). [46] The oxaliplatin regimen significantly increased grade 3 or 4 diarrhoea (P = 0.003), nausea (P less than 0.001), vomiting (P less than 0.001), and

dehydration (P less than 0.001). Infection associated with grade 3 or 4 neutropenia was seen in 2% of people with the oxaliplatin regimen compared with 1% with fluorouracil plus leucovorin alone (P less than 0.03). Grade 3 neurosensory toxicity was seen in 8.2% of people and grade 4 in 0.2% of people with the oxaliplatin regimen compared with 0.7% with grade 3 and 0% with grade 4 with fluorouracil plus leucovorin alone (P less than 0.001). [46]

A follow-up report of the RCT on neurotoxicity reported that oxaliplatin caused neurotoxicity, primarily in hands, during therapy (week 4, cycle 2: "quite a bit or more severe" hand/foot pain in cold: 26% with oxaliplatin regimen v 3% with fluorouracil plus leucovorin alone; P value not reported) and in feet during follow-up (18 months: "somewhat or more severe" feet numb/tingling: 22% with oxaliplatin regimen v 5% with fluorouracil plus leucovorin alone; P value not reported), and in more than 10% of people with oxaliplatin the neurotoxicity was long lasting (greater than 2 years). [53]

Fluorouracil plus leucovorin plus irinotecan compared with fluorouracil plus leucovorin alone Adding irinotecan to fluorouracil plus leucovorin is no more effective than fluorouracil plus leucovorin alone at improving disease-free survival at 5 years in people with stage III colon cancer (high-quality evidence).

Benefits

One RCT (1264 people with completely resected stage III colon cancer) compared adjuvant treatment with standard weekly bolus 5-fluorouracil plus leucovorin with or without irinotecan (CPT-11). [47] The RCT found no significant difference between 5-fluorouracil plus leucovorin plus irinotecan and 5-fluorouracil plus leucovorin alone in overall survival or disease-free survival at 5 years (overall survival: results presented graphically; P = 0.74; disease-free survival: results presented graphically; P = 0.85). It also found no significant difference between groups in recurrence-free survival (events include progression, new colon primary, or death with evidence of disease: results presented graphically; P = 0.84). The RCT found that the addition of irinotecan significantly increased toxic effects (see harms below). [47]

Harms

The RCT found that a significantly greater proportion of people died within 6 months of study entry in the irinotecan group compared with the fluorouracil plus leucovorin-alone group (3% with irinotecan regimen v 1% with fluorouracil plus leucovorin alone; P = 0.008). [47] The RCT found that fluorouracil plus leucovorin plus irinotecan significantly increased grade 3 or 4 adverse effects compared with fluorouracil plus leucovorin alone, including those involving "neutrophils/granulocytes, absolute neutrophil count", "leukocytes, total WBC", fatigue, vomiting, and maximum toxicity (not further defined) ("neutrophils/granulocytes, absolute neutrophil count": 43% with irinotecan regimen v 5% with fluorouracil plus leucovorin alone; P less than 0.0001; "leukocytes, total WBC": 19% with irinotecan regimen v 3% with fluorouracil plus leucovorin alone; P less than 0.0001; fatigue: 10% with irinotecan regimen v 7% with fluorouracil plus leucovorin alone; P = 0.02; vomiting: 10% with irinotecan regimen v 7% with fluorouracil plus leucovorin alone; P = 0.03; maximum toxicity: 70% with irinotecan regimen v 49% with fluorouracil plus leucovorin alone; P less than 0.0001). [47]

4.5 ข้อมูลด้านค่าใช้จ่าย และการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

4.5.1 ข้อมูลจาก NICE guidance

Bevacizumab

Bevacizumab เป็นยาที่ใช้รักษามะเร็งลำไส้ใหญ่โดยให้ร่วมกับสูตรยา FOLFOX-4 หรือ FOLFOX-6 อย่างไรก็ดีตาม NICE guidance ไม่แนะนำให้ใช้ยาในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย และยาไม่มีความคุ้มค่าในช่วง ICERs < £50,000 per QALY gained⁽⁸⁾

4 Consideration of the evidence

Cost effectiveness

4.21 The Committee concluded (on the basis of the submitted evidence) that the most appropriate cost-effectiveness estimates of bevacizumab as a first-line treatment for metastatic colorectal cancer available were those using the 2 x 2 factorial part of the study, with the XELOX and FOLFOX arms pooled and with patients who had received prior therapy excluded, giving ICERs of £105,000 per QALY gained for B-XELOX and £108,000 per QALY gained for B-FOLFOX-6 (without the patient access scheme) and £68,100 per QALY gained for B-XELOX and £70,500

per QALY gained for B-FOLFOX-6 (with the patient access scheme applied and the discounted price of oxaliplatin used). However, the Committee agreed that these ICERs (both without and with the patient access scheme) were associated with substantial uncertainty and that plausible adjustments to the key model inputs could increase these ICERs. The Committee recognised the novel mode of action of bevacizumab but did not consider it to be a substantially innovative technology in the treatment of metastatic colorectal cancer. The Committee concluded that bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine could not be recommended as a cost-effective use of NHS resources for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer.

- 4.22 The Committee reviewed the cost-effectiveness analysis of bevacizumab in combination with oxaliplatin-containing regimens as a second-line treatment for metastatic colorectal cancer. The Committee noted that the base-case ICER presented by the manufacturer was £103,000 per QALY gained. The Committee noted that this ICER was substantially higher than those normally considered an acceptable use of NHS resources. In addition, the manufacturer stated that a cost-effective case for bevacizumab as a second-line treatment could not be made. The Committee further noted that no evidence of bevacizumab given after second-line treatment was submitted by the manufacturer. Therefore, the Committee concluded that bevacizumab in combination with oxaliplatin-containing regimens could not be recommended as a cost-effective use of NHS resources for second-line or later treatment of metastatic colorectal cancer.

Cetuximab

Cetuximab เป็นยาที่ใช้รักษามะเร็งลำไส้ใหญ่โดยให้เป็นยาเดี่ยวหรือให้ร่วมกับยาเคมีบำบัดอื่น อย่างไรก็ตาม ตาม NICE guidance ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะแพร่กระจาย และยานี้ไม่มีความคุ้มค่าในช่วง ICERs < £50,000 per QALY gained⁽⁹⁾

Summary of Appraisal Committee's key conclusions

Key conclusion

Cetuximab monotherapy or combination chemotherapy, bevacizumab in combination with non-oxaliplatin (fluoropyrimidine-based) chemotherapy, and panitumumab monotherapy are not recommended for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy.

This is because:

The ICERs for cetuximab monotherapy or combination chemotherapy and for panitumumab monotherapy were very high (£90,000, £88,000 and £110,000–£150,000 per QALY gained respectively) and therefore these technologies did not represent a cost-effective use of NHS resources.

4.5.2 ข้อมูลการศึกษาทางเศรษฐศาสตร์ในประเทศไทย⁽⁶⁾

“การประเมินความคุ้มค่าของการรักษาเสริมโดยใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ ระยะที่ 3 ในประเทศไทย”

บทสรุปผู้บริหาร

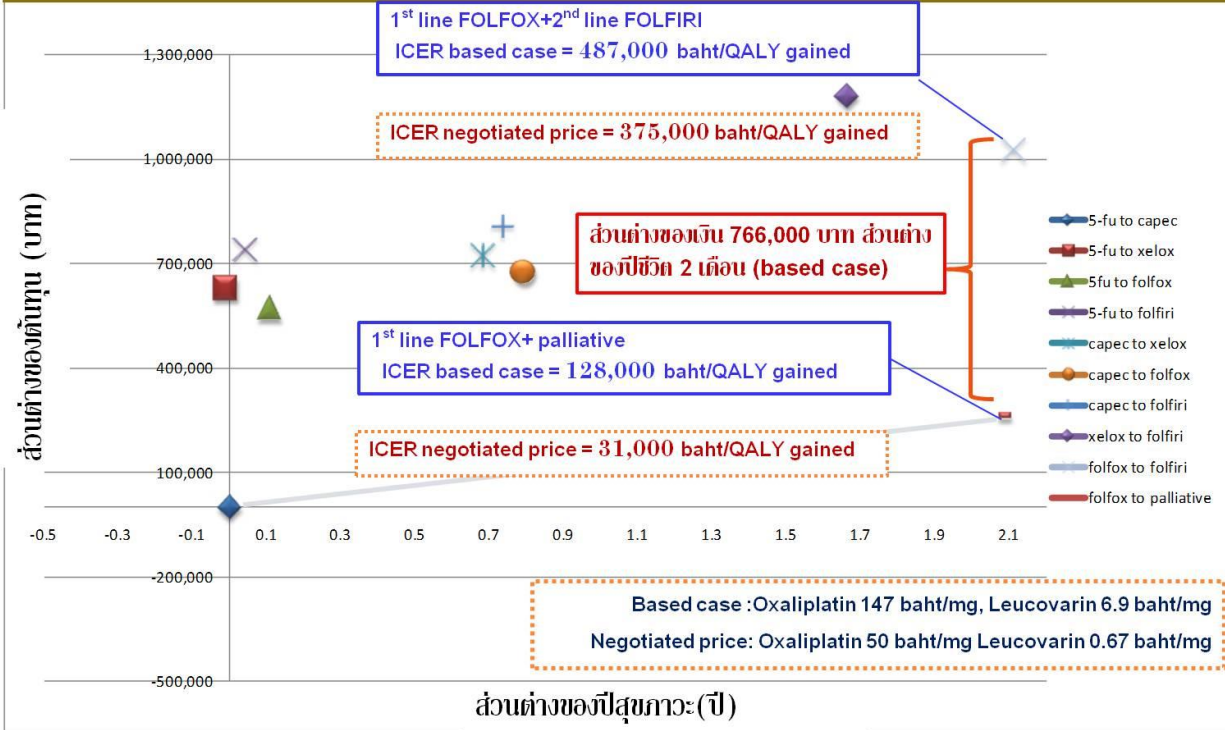
มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักเป็นปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุขในประเทศไทย อุบัติการณ์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น และพบจำนวนผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่อยู่ในระยะที่ 3 เป็นจำนวนมากที่สุด ปัจจุบันยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาเสริมและการรักษาเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรค เช่น oxaliplatin และ irinotecan มีราคาแพงและยังไม่จัดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของสูตรยาซึ่งประกอบด้วยยาที่ใช้สำหรับการรักษาเสริมและยาที่ใช้สำหรับการรักษาเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรค ได้แก่ (1) 5-FU/LV และ XELOX (2) 5-FU/LV และ FOLFOX (3) 5-FU/LV และ FOLFIRI (4) Capecitabine และ XELOX (5) Capecitabine และ FOLFOX (6) Capecitabine และ FOLFIRI (7) XELOX และ FOLFIRI และ (8) FOLFOX และ FOLFIRI โดยเปรียบเทียบกับสูตรยามาตรฐาน คือ 5-FU/LV และ Capecitabine การศึกษานี้เป็นการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์โดยใช้แบบจำลองมาร์คอฟตลอดอายุขัยของผู้ป่วยโดยใช้มุมมองทางสังคม ประชากรกลุ่มเป้าหมายคือผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 ที่ได้รับการผ่าตัดมะเร็งแล้วและได้รับการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด ค่าตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง ได้แก่ ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพและประสิทธิผลของยาที่ใช้ในการรักษา ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) ทั้งในและต่างประเทศร่วมกับการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (meta-analysis) ต้นทุนของการรักษาและอรรถประโยชน์ได้มาจากข้อมูลทุติยภูมิจากฐานข้อมูลที่สถาบันมะเร็งแห่งชาติ ผลการศึกษาแสดงในรูปอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) โดยคำนวณจากค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นต่อปีชีวิต (Life year gained, LY) หรือปีสุขภาพของผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้น (Quality-adjusted life year gained, QALY) จากผลการศึกษาในตารางที่ 1 แสดงค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) ของการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 โดยใช้ยาเคมีบำบัดสูตรต่างๆ เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรยา 5-FU/LV และ Capecitabine ในมุมมองทางสังคม พบว่าการรักษาด้วยสูตรยา FOLFOX และ FOLFIRI มีค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มน้อยที่สุด (474,000 บาทต่อปีสุขภาพ) อย่างไรก็ตามการใช้ยาสูตรดังกล่าวรวมถึงสูตรการรักษาอื่นๆ ยังไม่คุ้มค่าเมื่อพิจารณาช่วงความเต็มใจจ่ายที่ 100,000 ถึง 300,000 บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นตามบริบทของประเทศไทย

ตารางที่ 1 ต้นทุนส่วนเพิ่ม ปีสุขภาพส่วนเพิ่มและอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) ของทางเลือกต่างๆ ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาเสริมด้วยยา 5-FU/LV และการรักษาเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำด้วยยา Capecitabine ในผู้ป่วยอายุ 50 ปี ในมุมมองทางสังคม

ทางเลือกในการรักษา		ต้นทุนส่วนเพิ่ม (บาท)	ปีสุขภาวะ ส่วนเพิ่ม	ICER (บาทต่อปีสุขภาวะ)
การรักษาเสริม	การรักษาเมื่อกลับมาเป็นซ้ำ			
5-FU/LV	XELOX	625,000	-0.01	-111,238,000
FOLFOX	FOLFIRI	1,024,000	2.16	474,000
XELOX	FOLFIRI	1,176,000	1.66	707,000
capecitabine	FOLFOX	691,000	0.81	855,000
capecitabine	XELOX	715,000	0.70	1,025,000
capecitabine	FOLFIRI	791,000	0.75	1,055,000
5-FU/LV	FOLFOX	595,000	0.11	5,205,000
5-FU/LV	FOLFIRI	725,000	0.05	14,567,000

กราฟแสดงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) ของทางเลือกต่าง ๆ ในการรักษาโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 เปรียบเทียบกับ
กับการรักษาเสริมด้วย 5-FU/LV และการรักษาเมื่อเป็นโรซ้ำด้วย Capecitabine ตามมุมมองสังคม



รูปที่ 1 แสดงค่า ICERs ของทางเลือกในการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่และไส้ตรง โดยสูตรยาที่ปรากฏสองครั้ง หมายถึง สูตรยาแรกเริ่มให้ในผู้ป่วย stage III หากกลับเป็นซ้ำ จึงให้สูตรที่สอง ซึ่งสูตรยา 5-FU/LV → capecitabine เป็นรายการยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ และใช้เป็นตัวเปรียบเทียบอ้างอิงให้กับสูตรยาอื่นๆ

หากพิจารณาที่ความเต็มใจจ่ายเท่ากับ 300,000 บาทต่อปีสุขภาพตามความเห็นพ้องของผู้เชี่ยวชาญ เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรยา 5-FU/LV และ capecitabine พบว่าสูตรยา FOLFOX และ FOLFIRI จะมีความคุ้มค่า หากราคาขายทั้งสองลดลงร้อยละ 40 หรือเท่ากับ 179,025 และ 527,015 บาทต่อปี ตามลำดับ และหากสูตรยา FOLFOX และ FOLFIRI ถูกบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 ในประเทศไทยจำนวน 2,308 คนต่อปี ตามอุบัติการณ์การเกิดโรคโดยไม่รวมความชุก จะต้องใช้งบประมาณสูงกว่าสูตร 5-FU/LV และ capecitabine 388 ล้านบาทในปีแรก ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาโดยใช้ยา FOLFOX และ FOLFIRI และ 5-FU/LV และ capecitabine ที่ความเต็มใจจ่าย 300,000 บาทต่อปีสุขภาพ ในระยะเวลา 5 ปี

ปี	ผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษา (ล้านบาท)		
	FOLFOX และ FOLFIRI	5-FU/LV และ capecitabine	ผลต่าง
2553	528	140	388
2554	302	246	56
2555	611	457	154
2556	858	593	265
2557	1,048	608	440

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

1. การรักษาที่เป็นมาตรฐานในปัจจุบันด้วย 5-FU/LV และ capecitabine มีประสิทธิผลต่ำสุด ขณะที่ FOLFOX และ FOLFIRI มีประสิทธิผลสูงสุดสามารถเพิ่มผู้ป่วยให้หายขาดจากโรคได้ 1,884 คน ภายใน 5 ปี และยังช่วยเพิ่มอายุขัยโดยเฉลี่ยของผู้ป่วย 4 ปี
2. FOLFOX และ FOLFIRI ยังไม่มีความคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่ายเท่ากับ 1 และ 3 แสนบาท ยกเว้นเมื่อราคาขายของ FOLFOX และ FOLFIRI สามารถลดลงมาร้อยละ 83 หรือราคาเท่ากับ 50,724 และ 149,321 บาทต่อปี ตามลำดับ จะทำให้มีความคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่ายเท่ากับ 1 แสนบาทต่อปีสุขภาพ หรือเมื่อราคาขายของ FOLFOX และ FOLFIRI ลดลงมาร้อยละ 40 หรือราคาเท่ากับ 179,025 และ 527,015 บาทต่อปี ตามลำดับ จึงจะทำให้มีความคุ้มค่าที่ความเต็มใจจ่ายเท่ากับ 3 แสนบาทต่อปีสุขภาพ

3. ในกรณีที่ยามะเร็งสามารถเพิ่มโอกาสหายขาดและยืดอายุคาดของผู้ป่วยได้มากเช่นนี้ ผู้เชี่ยวชาญเห็นพ้องต้องกันว่าควรพิจารณาที่ความเต็มใจจ่ายที่ 3 แสนบาทต่อปีสุขภาพ
4. อีกทางเลือกที่เป็นไปได้ คือ หากมีข้อจำกัดด้านงบประมาณให้พิจารณาคัดเลือกเฉพาะ FOLFOX อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติโดยให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาแบบประคับประคองหากเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรค จะทำให้สามารถยืดอายุของผู้ป่วยได้ 3.85 ปีเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาสูตรมาตรฐาน และสามารถจะประหยัดงบประมาณได้ถึง 841,000 บาท เมื่อเปรียบเทียบกับสูตรยา FOLFOX และ FOLFIRI โดยมีค่า ICER = 126,000 บาทต่อปีสุขภาพ
5. ในปัจจุบันยังไม่มีนโยบายที่ชัดเจนในการตรวจคัดกรองมะเร็งลำไส้ใหญ่ สถาบันมะเร็งแห่งชาติกำลังทำการศึกษาการตรวจคัดกรองด้วยวิธี immunochemical test ในพื้นที่จังหวัดลำปาง ซึ่งคาดว่าผลการศึกษาจะแล้วเสร็จในต้นปีหน้า

ภญ.ปณัฏฐินันท์ เลิศเกียรติกร^{1,2}

ผศ.ดร.ภญ.อุษา ฉายเกตุแก้ว^{1,2}

นพ.วิโรจน์ เหล่าสุนทรศิริ³

นพ.ธีรวุฒิ คุหะเปรมะ³

ดร. นพ. ยศ ตีระวัฒนานนท์¹

¹โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

²ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

³สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

5. การอภิปรายโดยคณะกรรมการที่เกี่ยวข้อง

5.1 การประชุมคณะทำงานประสานผลฯ ครั้งที่ 5/2554 วันที่ 18 พฤษภาคม 2554

อภิปราย

ยา Tegafur-uracil และยา Capecitabine มีประสิทธิภาพและผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน การใช้ยา Tegafur-uracil ในข้อบ่งใช้ Adjuvant treatment ในผู้ป่วย colorectal cancer ยังไม่แพร่หลายมากนัก แต่ Capecitabine ใช้แพร่หลายทั้งใน Advanced และ Adjuvant treatment colorectal cancer โดย cycle ในการรักษาของยา Capecitabine กินยา 2 สัปดาห์ หยุด 1 สัปดาห์ ส่วนยา Tegafur-uracil จะกิน 4 สัปดาห์ หยุด 1 สัปดาห์ หากผลการต่อรองราคายาทำให้มีการปรับยาในบัญชียาหลักฯ การ switching ก็ต้องปล่อยให้ผู้ป่วยใช้ยาเดิมจนครบคอร์ส และผู้ป่วยใหม่ก็ให้ใช้ยาใหม่ตามบัญชีที่ประกาศใหม่

ปัจจุบันบริษัทยา Capecitabine ไม่เคยลดราคา ซึ่งในเชิงนโยบายของ The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) จะมีการต่อรองราคา หากยา Capecitabine มีราคา/คอร์ส ต่ำกว่า ให้คงยาดังกล่าวไว้ในบัญชีฯ เพียงรายการเดียว ในข้อบ่งใช้เดิมของยา Capecitabine และเพิ่มเงื่อนไข “Adjuvant treatment ในผู้ป่วย colorectal cancer” แต่หากยา Tegafur-uracil มีราคา/คอร์ส ต่ำกว่า ให้เลือก tegafur-uracil เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติด้วยเฉพาะในเงื่อนไข Adjuvant treatment และ Advanced colorectal cancer ทั้งนี้ควรต่อรองราคา ยา ทั้ง generic และ original เพื่อให้ได้ราคาที่แท้จริง

มติ

เสนอให้มีการต่อรองราคาระหว่างยา tegafur-uracil รูปแบบ capsule (100 mg+224 mg) กับยา capecitabine รูปแบบ tablet ไว้ในบัญชีฯ ตามข้อบ่งใช้ที่คณะกรรมการคัดเลือกยาฯ เสนอ โดยแบ่งเป็น 2 กรณี คือ ในกรณีที่ยา capecitabine มีราคา/คอร์ส ต่ำกว่า ให้คงยาดังกล่าวไว้ในบัญชีฯ เพียงรายการเดียว ในข้อบ่งใช้เดิมของยา capecitabine และเพิ่มเงื่อนไข “adjuvant treatment ในผู้ป่วย colorectal cancer”

ในกรณีที่ยา tegafur-uracil มีราคา/คอร์ส ต่ำกว่า ให้เลือก tegafur-uracil เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติเฉพาะในเงื่อนไข adjuvant treatment และ advanced colorectal cancer ตามที่คณะกรรมการฯ เสนอ และตัดข้อบ่งใช้ข้อ 3 advanced colorectal cancer ของยา capecitabine ออก

5.2 การประชุมคณะอนุกรรมการฯ ครั้งที่ 5/2554 วันที่ 24 พฤษภาคม 2554

มติ

มอบคณะทำงานต่อรองราคาฯ ต่อรองราคาระหว่าง tegafur-uracil และ capecitabine โดยเลือกยาที่มีราคาต่อคอร์สต่ำกว่าไว้ในบัญชีฯ และมีเงื่อนไขตามที่คณะทำงานประสานผลฯ เสนอ

5.3 การประชุมคณะทำงานประสานผลฯ ครั้งที่ 11/2554 วันที่ 3 สิงหาคม 2554

อภิปราย (Open session)

1. ในทางปฏิบัติ การรักษาด้วย 5-FU/LV, oxaliplatin, irinotecan จะช่วยยืดชีวิตผู้ป่วยได้มาก โดยมีระยะเวลาประมาณ 2 ปี
2. Standard treatment ที่ใช้ในปัจจุบันนี้ ถึงแม้ในขณะนี้เบิกไม่ได้ แต่ในทางปฏิบัติก็ใช้ FOLFOX regimen ในการรักษาผู้ป่วย
3. ในทางปฏิบัติ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา colorectal cancer อาจได้ยาไม่ครบคอร์ส เช่น ผู้ป่วย 50% อาจได้ยาเพียง 2 courses แล้วไม่ได้ผล ก็จะหยุดใช้ยา
4. จำนวนผู้ป่วย colorectal cancer ในขณะนี้ ประมาณ 10,000 ราย โดยผู้ป่วยที่เป็น advanced stage ประมาณ 2,500 รายต่อปี และจำนวนผู้ป่วยที่จะได้รับยาแบบ adjuvant therapy ประมาณ 3,000 คน
5. FOLFOX regimen ผู้ป่วยจะใช้ยา generic และมีค่าใช้จ่ายประมาณ 20,000 บาท ต่อ cycle ส่วนยา original จะมีค่าใช้จ่ายประมาณ 50,000 บาทต่อ cycle (ข้อมูลราคาจาก รพ.ราชวิถี)
6. ข้อมูลจากนักวิจัย: ผู้ป่วย colorectal cancer ใน stage III มี incidence ประมาณ 2,308 ราย (อ้างอิงข้อมูลจากสถาบันมะเร็ง)

ข้อมูลจากผู้เชี่ยวชาญ: สถิติการเป็น colorectal cancer, incidence 19/100,000 คน ข้อมูลปี 2544 และ สถิติการเป็น colorectal cancer, incidence 20/100,000 คน ข้อมูลปี 2551

ข้อมูลการเสียชีวิต ปี 2551 จาก colorectal cancer ประมาณ 1,839 รายต่อปี

ข้อมูลจาก global scan พบว่า incidence ของ colorectal cancer ในประเทศไทย ประมาณ 10,000 คน/ปี
7. หาก oxaliplatin เข้าบัญชียาหลักฯ อาจนำ FOLFOX 4 regimen มาใช้ใน stage IV colorectal cancer ด้วย
8. ขณะนี้มีข้อมูล survival ของการใช้ oxaliplatin ใน adjuvant therapy แล้ว (MOSAIC trial) และ คณะทำงานประสานผลฯ มีข้อสังเกตว่า ข้อมูลที่นักวิจัยนำเสนอ ได้ include ข้อมูลการรอดชีวิตจาก oxaliplatin เข้าไปด้วยหรือไม่เนื่องจากเป็นข้อมูลที่เพิ่งมีเข้ามาในภายหลัง
9. ข้อมูลปัจจุบันพบว่า 5-FU/LV + oxaliplatin ใน metastatic stage พบว่า 5-FU/LV + irinotecan ให้ผลดี
10. ข้อมูลจากนักวิจัย ใช้ข้อมูลราคาซึ่งคำนวณจากค่าเฉลี่ย ทั้งผลิตภัณฑ์ยาที่เป็น original และ generic products อย่างไรก็ตาม ขณะนี้ราคา ยา generic ลดลงมากแล้ว และในอนาคต หากมีผู้แข่งขันในตลาดมากขึ้น ในอนาคตราคาอาจถูกลง และคณะทำงานประสานผลฯ ให้ข้อสังเกตไว้ว่า ราคาที่ใช้ ไม่ควรนำราคาเฉลี่ยคำนวณ แต่ควรแสดงการคำนวณแยกกันระหว่างราคาที่ได้จากยา original และ ราคาจากยา generic

มติ (open session)

ที่ประชุมรับทราบข้อมูลงานวิจัยและมีข้อเสนอแนะต่อนักวิจัยดังนี้

- 1) เสนอให้มีการคำนวณด้วยค่า prevalence ของผู้ป่วย colorectal cancer ใน model การศึกษา

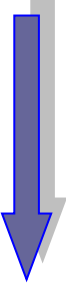
- 2) การคำนวณด้วยราคายา original และ ราคายา generic (ที่ไม่ใช่การคำนวณด้วยค่าเฉลี่ยระหว่างยา original และ generic)
- 3) ใน model การศึกษามีการรวบรวมข้อมูล survival ที่ได้จากการใช้ oxaliplatin ใน adjuvant therapy หรือไม่
- 4) แสดงจำนวนครั้งที่ให้ยา (cycles)

และมอบฝ่ายเลขาคือศึกษาแนวโน้มการผลิต/นำเข้ายา oxaliplatin จากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาต่อไป

อภิปราย (closed session)

- 1) ในกรณี metastatic stage การใช้ oxaliplatin ที่คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ กำหนดว่าผู้ป่วยไม่ได้ใช้ oxaliplatin มาก่อน แต่ไม่ได้ระบุระยะเวลา ทั้งนี้มีข้อมูลจาก study พบว่า มีทั้งการศึกษาที่แสดงว่า oxaliplatin + 5-FU/LV มีประสิทธิภาพมากกว่าและประสิทธิภาพไม่ต่างกัน กับ 5-FU/LV ซึ่งขัดแย้งกันอยู่
- 2) เห็นควรให้เลือก oxaliplatin เฉพาะ indication ที่ใช้ adjuvant therapy เท่านั้น
- 3) ขณะนี้มีข้อมูลว่า capecitabine มีประโยชน์น้อยในการรักษาใน metastatic stage โดยใช้เป็น single agent
- 4) คณะทำงานประสานผลฯ มีข้อสังเกตต่อคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ ว่า เห็นควรให้ปรับเปลี่ยนเงื่อนไขของ mitomycin หรือไม่

ตารางที่ 8: ขั้นตอนการรักษา colorectal cancer



		A	B	C	D	E
1	Adjuvant	5FU/LV	<i>Capecitabine</i>	FOLFOX	-	<i>Tegafur-uracil</i>
2	Metastatic	FOLFOX	FOLFOX	FOLFIRI	Capecitabine	Capecitabine
3		FOLFIRI	FOLFIRI	FOLFOX	FOLFOX	FOLFOX
4		CapeOX	CapeOX	CapeOX	FOLFIRI	FOLFIRI
5		CapelRI	CapelRI	CapelRI	CapeOX	CapeOX
6		Capecitabine	Capecitabine	Capecitabine	CapelRI	CapelRI

- 5) เสนอให้ ขอความเห็นจากคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ ว่าหากผู้ป่วยมีการใช้ยา จะมีแนวทางการใช้ยาแต่ละ regimen อย่างไร (sequencing)
- 6) หากข้อมูลที่น่าเสนอเป็น head-to-head comparison ของ FOLFOX vs 5-FU/LV มีประสิทธิภาพไม่ต่างกัน คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ จะมีข้อเสนออื่นเพิ่มเติมหรือไม่ อย่างไร
- 7) ข้อมูลเพิ่มเติมจากที่ประชุม พบว่าในทางปฏิบัติศัลยแพทย์มะเร็งเป็นผู้ผ่าตัด และ medical oncologist เป็นผู้ให้ยารักษาต่อ

มติ (closed session)

- 1) เห็นชอบข้อเสนอขอยา oxaliplatin ตามที่คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ เสนอเฉพาะในข้อบ่งใช้ adjuvant therapy
- 2) เสนอให้คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ จัดทำลำดับการใช้ยาในกรณี adjuvant therapy และ metastatic colorectal cancer ตามตารางลำดับการใช้ยาที่คณะทำงานประสานผลฯ เสนอ (ตารางที่ 8)

5.4 การประชุมปรึกษาการประชุมปรึกษาหารือ การพิจารณาข้อมูลของยาสำหรับโรคตับ อักเสบบีและบี และยา oxaliplatin วันที่ 16 พฤศจิกายน 2554

ประธานฯ และผู้แทนคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ สาขาโรคมะเร็งฯ ได้เข้าร่วมประชุมปรึกษาหารือเกี่ยวกับความคุ้มค่าของยาที่ใช้รักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ พร้อมทั้งได้พิจารณาตารางแสดงขั้นตอนการรักษามะเร็งลำไส้ใหญ่ตามที่คณะทำงานประสานผลฯ ได้ให้ข้อสังเกต แล้วมีความเห็นว่า การใช้ยาให้มีประสิทธิภาพสูงสุดเห็นควรให้ oxaliplatin (สูตร FOLFOX) บรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ และใช้เป็นแนวทางแรกในช่วง adjuvant therapy จากนั้น หากผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำอาจให้การรักษาด้วย FOLFIRI ก็ต่อเมื่อยา irinotecan ลดราคาลงมาจนมีความคุ้มค่า และหากการรักษาล้มเหลวแล้วควรให้การรักษาแบบประคับประคอง เนื่องจากการให้ยาเคมีบำบัดต่อไปเกิดประโยชน์น้อยและไม่คุ้มค่า

5.5 ผลการประชุมคณะทำงานต่อรองราคายาฯ ครั้งที่ 1/2555 เมื่อวันที่ 11 มกราคม 2555

คณะทำงานต่อรองราคายาฯ มีมติให้ต่อรองราคายากลุ่มโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ tegafur-uracil และ capecitabine ตามมติอนุกรรมการฯ ครั้งที่ 5/2554 วันที่ 24 พฤษภาคม 2554 และได้เสนอรายการยาที่จะต่อราคาเพิ่มคือ oxaliplatin และ irinotecan เนื่องจาก รับประทานจากผลการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการรักษาเสริมโดยใช้ยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 ในประเทศไทย โดย ผู้แทนจาก HITAP ว่าเป็นยาที่อยู่ในสูตร FOLFOX และ FOLFIRI ตามลำดับที่ปัจจุบันเป็นยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษาเสริมและการรักษาเมื่อมีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 โดยมอบให้ฝ่ายเลขานุการฯ จัดเตรียมข้อมูลต่อรองราคายาแบบ active และเชิญบริษัทเจ้าของผลิตภัณฑ์มาต่อรองราคากับคณะทำงานเฉพาะกิจในวันที่ 13 กุมภาพันธ์ 2555

ผลการต่อรองราคายา (ตารางที่ 3) ทำให้ราคาต่ำสุดของ oxaliplatin นั้นลดลงไปอยู่ในช่วงความคุ้มค่าที่ ICER < 1 GDP และมีภาระทางงบประมาณเพิ่มขึ้นเฉพาะค่ายา oxaliplatin ประมาณ 210 - 270 ล้านบาท (ตารางที่ 4) ในขณะที่ irinotecan ไม่ลดราคา ส่วน capecitabine ลดลงจาก 111,740 เป็น 102,717 บาท/คอร์สการรักษา (8 cycles) ในขณะที่ tegafur/uracil และ calcium folinate เสนอราคาลดลงจาก 76,720 เป็น 47,600 บาท/คอร์สการรักษา (5 cycles) เป็นผลให้มีความคุ้มค่ามากกว่าและราคาต่อคอร์สการรักษาถูกกว่า capecitabine (ดูตารางที่ 5)

References:

1. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. GLOBOCAN 2008: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2008 [online]. 2008 [updated 2008; cited 2012 20 Sep 2012]; Available from: <http://globocan.iarc.fr/>.
2. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American joint committee on cancersixth edition staging. J Natl Cancer Inst. 2004;96(19):1420-5.
3. Dragovich T, Tsikitis VL. Colon adenocarcinoma [online]. 2012 [updated 2012 7 Aug; cited 2012 20 Sep]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/277496-overview>.
4. Sanoff HK, Sargent DJ, Campbell ME, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. J Clin Oncol. 2008;26(35):5721-7.
5. Golfinopoulos V, Salanti G, Pavlidis N, Ioannidis JPA. [P57] Survival benefits with diverse systemic treatment regimens for advanced colorectal cancer: meta-analysis of multiple treatments [online]. 2007 [updated 2007; cited 2011 Jul 29]; Available from: <http://www.imbi.uni-freiburg.de/OJS/cca/index.php/cca/article/view/5115>.
6. ปณัฏฐินันท์ เลิศเกียรติกร, อุษษา นายเกดดีดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, ปฤษฐพร กิ่งแก้ว. การประเมินความคุ้มค่าของการรักษาเสริมด้วยยาเคมีบำบัด (Adjuvant therapy) ในโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ระยะที่ 3 ในประชากรไทย [online]. 2011 [updated 2011 11 Dec; cited 2012 20 Sep 2012]; Available from: <http://www.hitap.net/research/9528>.
7. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, O'Connell MJ, Colangelo LH, Smith RE, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. J Clin Oncol. 2006;24(13):2059-64.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence. Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2012.
10. Qureshi A, Verma A, Ross P, Landau D. Colorectal cancer treatment. Clinical Evidence. 2010;04:401.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed for the treatment of advanced colorectal cancer: Review of Technology Appraisal 33 (technology appraisal 93). London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008.
12. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Jul 2011.
13. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. Lothian Joint Formulary: 8: malignant disease and immunosuppression. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2011.
14. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 61 [online]. London: BMJ Group and RPS

- Publishing; 2011 [updated 2011; cited 2011 Jul 29]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
15. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A, et al. Randomized Comparative Study of Tegafur/Uracil and Oral Leucovorin Versus Parenteral Fluorouracil and Leucovorin in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer *J Clin Oncol*. 2002;20(17):3617-27.
 16. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P, et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(17):3605-16.
 17. Hoff BPM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2001;19(8):2282-92.
 18. Van Cutsem BE, Twelves C, Cassidy JA, D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral Capecitabine Compared With Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Large Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2001;19(21):4097-106.
 19. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2696-704.
 20. World Health Organization. WHO model formulary 2008. Stuart MC, Kouimtzi M, Hill SR, editors. Geneva: WHO Press; 2008.
 21. World Health Organization. Unedited report: of the 18th expert committee on the selection and use of essential medicines. Accra: World Health Organization; 2011.
 22. Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Jul 29]; Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
 23. National Institute for Health and Clinical Excellence. Capecitabine and oxaliplatin in the adjuvant treatment of stage III (Dukes' C) colon cancer (technology appraisal 100). London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009.
 24. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, Chan E, Chen Y-J, Choti MA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology™: Colon cancer Version 3.2011. USA: National Comprehensive Cancer Network®; 2011.
 25. Roqué i Figuls M, Solà I, Martin-Richard M, López JJ, Bonfill Cosp X. Second-line chemotherapy in advanced and metastatic CRC. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009. 2009, Issue 2. Art. No.;CD006875. DOI: 10.1002/14651858.CD006875.pub2.