

8.1.2 Cytotoxic antibiotics

(เฉพาะ Epirubicin)

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	สรุปเหตุผลการเลือกยา
1	Doxorubicin	sterile powdr,sterile susp ,sterile sol	บัญญัติ ค เงื่อนไข ไม่ใช้กับผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน และผู้ป่วยที่มี cardiomyopathy ที่มี left ventricular ejection fraction น้อยกว่า 50%
2	Epirubicin	Sterile sol	ไม่เลือก เหตุผล มียาในกลุ่มเดียวกัน (doxorubicin) ที่มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันและมีความคุ้มค่ามากกว่า และกรณีที่มีปัญหาด้านพิษต่อหัวใจ นั้นขณะนี้มียาอื่นในบัญชียาหลักแห่งชาติ (taxane) ที่ใช้ได้

1. ข้อมูลโดยสรุป

มะเร็งเต้านม เป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของการเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งในสตรี⁽¹⁾ การรักษาโรคตั้งแต่ระยะแรก จะช่วยให้ผู้ป่วยมีการรอดชีวิตที่ดี⁽²⁾ อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยกลับเป็นซ้ำหรือโรคแพร่กระจาย มักจะไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ และอัตราการรอดชีวิตจะลดลงอย่างมาก⁽³⁾ การรักษาสารทำได้โดยการผ่าตัด รังสีบำบัด ฮอริโมนบำบัด และการให้ยาเคมีบำบัด^(2, 3)

มะเร็งกระเพาะอาหารพบเป็นอันดับที่ 4 รองจาก มะเร็งปอด เต้านม และลำไส้ใหญ่และไส้ตรง และเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญ⁽¹⁾ การรักษามะเร็งกระเพาะอาหารสามารถทำได้โดย การผ่าตัด การใช้รังสีร่วมกับเคมีบำบัด หรือใช้เคมีบำบัด ทั้งนี้ผู้ป่วยอาจเสียชีวิตได้ภายใน 6 เดือนหากไม่ได้รับการรักษา⁽⁴⁾

Epirubicin เป็นยาในกลุ่ม Anthracyclines and other cytotoxic antibiotics เช่นเดียวกับ doxorubicin ยาทั้งสองสามารถใช้ในสูตรผสมยาเคมีบำบัด ซึ่งมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกันทั้งในการรักษาโรคมะเร็งเต้านม⁽⁵⁻⁷⁾ และมะเร็งกระเพาะอาหาร^(5, 8, 9) ในแง่การรอดชีวิตและระยะเวลาที่ปลอดการกำเริบของโรค ส่วนในด้านความปลอดภัยมีแนวโน้มว่า epirubicin เกิดพิษต่อหัวใจน้อยกว่า doxorubicin^(6, 10) ด้วยเหตุผลดังกล่าว การใช้ epirubicin อาจช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายได้เมื่อเทียบกับ doxorubicin⁽¹¹⁾

ในด้านค่าใช้จ่าย เมื่อคำนวณเฉพาะค่ายา epirubicin หรือ doxorubicin พบว่า epirubicin มีค่ายาเป็น 6-11 เท่าของ doxorubicin (ค่ายาต่อรอบการรักษา epirubin 4,492 – 8,984 บาท และ doxorubicin 788.84 บาท ดูหัวข้อ 3.1.5 และ 3.2.5) อย่างไรก็ตาม มีบางการศึกษาที่พบว่า epirubicin อาจช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายได้มากกว่า doxorubicin⁽¹¹⁾

คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคมะเร็ง โภชวิทยา และรังสีรักษา พิจารณาแล้วเห็นว่า ยา epirubicin มีความเป็นพิษต่อหัวใจน้อยกว่า doxorubicin ในขณะที่ประสิทธิภาพในการรักษาใกล้เคียงกัน แต่เมื่อพิจารณาในด้านค่าใช้จ่ายพบว่าสูงกว่า doxorubicin และอาจใกล้เคียงกับยาอื่นในบัญชียาหลักเช่น taxanes คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ ให้ความเห็นว่าหากผู้ป่วยต้องหลีกเลี่ยงยาที่มีพิษต่อหัวใจ ก็อาจเลือกใช้ยาอื่นในบัญชียาหลักในการรักษาได้

(เช่น taxanes ในกรณีมะเร็งเต้านม หรือ cisplatin และ 5-fluorouracil ในมะเร็งกระเพาะอาหาร) ซึ่งคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติให้ความเห็นชอบ คือ ไม่เลือกตามที่เสนอ

2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

Epirubicin ถูกเสนอโดยภาคเอกชนเพื่อพิจารณาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติในเงื่อนไข breast cancer และ gastric cancer คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาได้พิจารณาข้อบ่งใช้ดังกล่าว เปรียบเทียบกับยาในบัญชียาหลักแห่งชาติที่อยู่ในกลุ่มเดียวกัน คือ doxorubicin นอกจากนี้ยังเปรียบเทียบข้ามกลุ่มยาที่ใช้ในการรักษา breast cancer ได้แก่ กลุ่ม taxane ข้อมูลที่พิจารณาหลักประกอบด้วย ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ราคา และความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์

3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

3.1. Breast cancer

3.1.1. ข้อมูลทั่วไป

มะเร็งเต้านม เป็นโรคมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในสตรี ทั่วโลกมีผู้ป่วยรายใหม่ประมาณปีละ 1.38 ล้านคน มะเร็งเต้านมเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตลำดับที่ 5 ในบรรดาสาเหตุการตายจากโรคมะเร็ง แต่เป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของสตรีในการเสียชีวิตจากโรคมะเร็ง⁽¹⁾

ข้อมูลจาก Globocan 2008 ในประเทศไทยมีอุบัติการณ์ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมปีละ 12,566 ราย และมีอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมปีละ 4,427 ราย⁽¹⁾

Breast cancer is by far the most frequent cancer among women with an estimated 1.38 million new cancer cases diagnosed in 2008 (23% of all cancers), and ranks second overall (10.9% of all cancers). It is now the most common cancer both in developed and developing regions with around 690 000 new cases estimated in each region (population ratio 1:4).

Incidence rates vary from 19.3 per 100,000 women in Eastern Africa to 89.7 per 100,000 women in Western Europe, and are high (greater than 80 per 100,000) in developed regions of the world (except Japan) and low (less than 40 per 100,000) in most of the developing regions.

The range of mortality rates is much less (approximately 6-19 per 100,000) because of the more favorable survival of breast cancer in (high-incidence) developed regions. As a result, breast cancer ranks as the fifth cause of death from cancer overall (458 000 deaths), but it is still the most frequent cause of cancer death in women in both developing (269 000 deaths, 12.7% of total) and developed regions, where the estimated 189 000 deaths is almost equal to the estimated number of deaths from lung cancer (188 000 deaths).

ปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งเต้านม อาทิเช่น อายุ การดื่มแอลกอฮอล์ การได้รับฮอร์โมนทดแทน เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีปัจจัยเสี่ยงจากยีนอีกด้วย ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่สามารถผ่าตัดออกได้ มีอัตราการรอดชีวิตที่ 5 ปีประมาณ 80% ผู้ป่วยมีอัตราการกลับเป็นซ้ำที่ 10 ปี ประมาณ 60-70% ในผู้ป่วยที่มี node positive และประมาณ 25-30% ในผู้ป่วยที่มี node negative ผู้ป่วยที่มีกลับเป็นซ้ำมักมีการพยากรณ์โรคที่แย่ง⁽²⁾

AETIOLOGY/

RISK FACTORS

The risk of breast cancer increases with age. Risk factors include an early age at menarche, nulliparity, older age at menopause, older age at birth of first child, family history, atypical hyperplasia, excess alcohol intake, radiation exposure to developing breast tissue, oral contraceptive use, postmenopausal HRT, and postmenopausal obesity. Risk in different countries varies fivefold. The cause of breast cancer in most women is unknown. About 5% of breast cancers can be attributed to mutations in the genes *BRCA1* and *BRCA2*, [3] but the contribution to inherited breast cancer of other genes, including *Chk2*, *ATM*, *p53*, and *PTEN* and other lower risk alleles, is currently less well established.

PROGNOSIS Non-metastatic carcinoma of the breast is potentially curable. The risk of relapse depends on various clinicopathological features, including axillary node involvement, tumour grade, and tumour size, with biological markers including oestrogen receptor and HER2 receptor status prognostically important in the first 5 years following diagnosis. For women with operable disease, survival is stage and treatment dependent with 80% alive 5 years after diagnosis and treatment (adjuvant treatment is given to most women after surgery). The risk of recurrence is highest during the first 3 years, but the risk remains even 15 to 20 years after surgery. Recurrence at 10 years, according to one large systematic review, [4] is 60% to 70% in node-positive women, and 25% to 30% in node-negative women. The prognosis for disease-free survival at 5 years is worse for stage 3B (33%) than that for stage 3A (71%). Overall survival at 5 years is 44% for stage 3B and 84% for stage 3A. [5] Poor survival and high rates of local recurrence characterise locally advanced breast cancer.

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดโรคแพร่กระจาย ได้แก่ ตัวรับเอสโตรเจนเป็นลบ ก้อนเนื้องอกปฐมภูมิมีขนาด 3 cm ขึ้นไป และการแพร่ไปยังต่อมน้ำเหลืองที่รักแร้ มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายไม่สามารถรักษาได้ด้วยวิธีการผ่าตัดและในขณะนี้ยังไม่มียาให้หายขาด และหากไม่ได้รับการรักษาใดๆ ผู้ป่วยครึ่งหนึ่งมักเสียชีวิตภายใน 12 เดือน แต่ในผู้ป่วยที่มีสภาพร่างกายดีและอายุน้อย ก็อาจรอดชีวิตได้ 15 – 20 ปี⁽³⁾

AETIOLOGY/

RISK FACTORS

The risk of metastatic disease relates to known adverse prognostic factors in the original primary tumour. These factors include oestrogen receptor-negative disease, primary tumours of 3 cm or more in diameter, and axillary node involvement — recurrence occurred within 10 years of adjuvant chemotherapy for early breast cancer in 60% to 70% of node-positive women and 25% to 30% of node-negative women in one large systematic review. [3]

PROGNOSIS Metastatic breast cancer is not treatable by primary surgery and is currently considered incurable. Prognosis depends on age, extent of disease, and oestrogen receptor status. There is also evidence that overexpression of the product of the *HER2/neu* oncogene, which occurs in about one third of women with metastatic breast cancer, is associated with a worse prognosis. [4] A short disease-free interval (e.g., <1 year) between surgery for early breast cancer and developing metastases suggests that the recurrent disease is likely to be resistant to adjuvant treatment. [5] In women who receive no treatment for metastatic disease, the median survival from diagnosis of metastases is 12 months. [6] However, young people with good performance status may survive for 15 to 20 years (whereas in other metastatic cancers, this would be considered very unusual). [7] The choice of first-line treatment (hormonal or chemotherapy) is based on a variety of clinical factors (see table 1, p 36). [8] [9] [10] [11] In many countries, such as the US, Canada, and some countries in Europe, there is evidence of a decrease in death rates in recent years. This probably reflects improvements in treatment (and therefore improved survival) as well as earlier diagnosis. [1] [12]

3.1.2. แนวทางการรักษา

- 1) ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่ไม่มีการแพร่กระจาย⁽²⁾

แนวทางการรักษาที่จัดอยู่ในกลุ่ม beneficial ได้แก่ รังสีบำบัดหลังจากผ่าตัด ยากลุ่ม aromatase inhibitors การให้เคมีบำบัดหลังการผ่าตัด การให้ tamoxifen หลังการผ่าตัด การให้ยาในกลุ่ม taxanes หลังการผ่าตัด การให้สูตรยาที่มี anthracycline หลังการผ่าตัด เป็นต้น

2) ผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย⁽³⁾

แนวทางแรกในการรักษาที่จัดอยู่ในกลุ่ม beneficial ได้แก่ สูตรยาเคมีบำบัดที่ไม่มียาในกลุ่ม taxanes การให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับ trastuzumab สำหรับแนวทางที่สอง ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม likely to be beneficial ได้แก่ สูตรยาเคมีบำบัดที่มียาในกลุ่ม taxanes

3.1.3. ข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

1) ข้อมูลจาก Micromedex⁽⁵⁾

การประเมินยา epirubicin โดย Micromedex พบว่า ยานี้ได้รับการประเมินในระดับเดียวกับ doxorubicin ทั้งในแง่ประสิทธิภาพ การแนะนำ และระดับหลักฐาน ทั้งข้อบ่งใช้แบบ adjuvant therapy และการใช้ใน metastatic stage ตารางที่ 1 การประเมินยาในการรักษามะเร็งเต้านมโดย Micromedex 2012

Indications	Evaluation	Epirubicin	Doxorubicin	Paclitaxel	Docetaxel
Breast cancer, Adjuvant therapy for axillary node-positive disease	US FDA approval	Yes	Yes	Yes	Yes
	Efficacy	F	F	E	F
	Recommendation	IIb	IIb	IIa	IIa
	Strength of evidence	B	B	A	B
Metastatic breast cancer	US FDA approval	No	Yes	-	-
	Efficacy	F	F	-	-
	Recommendation	IIb	IIb	-	-
	Strength of evidence	B	B	-	-
Breast cancer, After failure of combination chemotherapy for metastatic disease or relapse within 6 months of adjuvant chemotherapy	US FDA approval	-	-	Yes	Yes
	Efficacy	-	-	E	F
	Recommendation	-	-	IIa	IIa
	Strength of evidence	-	-	A	B
Breast cancer, Locally advanced/metastatic disease, as first-line chemotherapy	US FDA approval	-	-	-	No
	Efficacy	-	-	-	F
	Recommendation	-	-	-	IIb
	Strength of evidence	-	-	-	B

หมายเหตุ: ดัวย่อ US FDA approval = การอนุมัติข้อบ่งใช้โดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา, yr = years, mo = months; *MicroMedex efficacy* ดัวย่อ 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 หรือไม่ใช่การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

2) ข้อมูลจาก Pubmed

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 7 ธันวาคม 2555 ด้วยคำสำคัญ (((("Breast Neoplasms"[Mesh]) AND "Doxorubicin"[Mesh]) AND "Epirubicin"[Mesh]) AND "Systematic"[Sb]) NOT "Randomized Controlled Trial"[Publication Type] พบทั้งหมด 12 ผลลัพธ์ คัดเลือกเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับ epirubicin เหลือ 1 ผลลัพธ์ สรุปได้ดังนี้

Findlay, et al., 1998⁽⁶⁾ ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อเปรียบเทียบระหว่าง epirubicin และ doxorubicin ในการรักษามะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ผลการศึกษาพบว่า ยาทั้งสองหากให้ในขนาดยาที่เท่าเทียมกัน มีอัตราการตอบสนองของโรคไม่ต่างกัน และค่ามัธยฐานในการรอดชีวิตไม่ต่างกัน ในขณะที่ขนาดยา epirubicin ที่สูงขึ้น ส่งผลให้ผลให้มีการตอบสนองสูงขึ้น แต่ไม่ส่งผลให้เกิดความแตกต่างในค่ามัธยฐานของการรอดชีวิต

ในด้านความปลอดภัย พบว่าสูตรยา epirubicin เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์น้อยกว่า ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน neutropenia และพิษต่อหัวใจ นอกจากนี้ epirubicin ยังมีแนวโน้มจะเกิดหัวใจล้มเหลวน้อยกว่า

ผู้วิจัยสรุปว่า ในเมื่อเป้าหมายของการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะลุกลามเป็นไปเพื่อการประคับประคอง ข้อมูลดังกล่าวสนับสนุนว่า epirubicin มีประสิทธิภาพเท่าเทียมกับ doxorubicin แต่มีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำกว่า และยอมรับว่า doxorubicin เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษา

GUIDELINE QUESTION

How effective is epirubicin compared with doxorubicin in the treatment of metastatic breast cancer?

OBJECTIVE:

To make recommendations about the use of epirubicin, particularly compared with doxorubicin, in women with metastatic breast cancer.

OUTCOMES:

Outcomes of interest are response rate, survival and toxicity.

PERSPECTIVE (VALUES):

Evidence was reviewed and summarized by a member of the Provincial Systemic Treatment Disease Site Group (DSG) of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. Drafts of the practice guideline were reviewed and discussed by the Breast Cancer DSG of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative. The 2 DSGs comprise medical oncologists, radiation oncologists, surgeons, epidemiologists, pathologists, nurses, pharmacists, a medical sociologist and a community representative.

QUALITY OF EVIDENCE:

Thirteen randomized controlled trials (11 published reports and 2 reports in abstract form) were reviewed that compared epirubicin and doxorubicin at equal doses, epirubicin at a higher dose than that of doxorubicin, and epirubicin at escalating doses.

BENEFITS:

No significant differences were observed in response rate or median survival in the 7 trials comparing equal doses of epirubicin and doxorubicin or in the 3 trials comparing epirubicin at a higher dose than that of doxorubicin. An increased response rate was observed with higher doses of epirubicin in the 3 trials that compared escalating doses; no difference in survival was observed.

HARMS:

Compared with doxorubicin, epirubicin was associated with less nausea and vomiting (risk ratio [RR] 0.76; 95% confidence interval [CI] 0.63 to 0.92; $p = 0.0048$), less neutropenia (RR 0.52; 95% CI 0.35 to 0.78; $p = 0.0017$) and less cardiotoxicity (RR 0.43; 95% CI 0.24 to 0.77; $p = 0.0044$), including a trend toward fewer episodes of congestive heart failure (RR 0.38; 95% CI 0.14 to 1.04; $p = 0.059$).

PRACTICE GUIDELINE:

For the treatment of metastatic breast cancer in which the goal of treatment is palliation, epirubicin (at doses equivalent to doxorubicin) has been shown to be equally efficacious and less toxic than doxorubicin. Doxorubicin, however, is an acceptable alternative. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE DATE: Oct. 2, 1997.

3) ข้อมูลจาก Cochrane Library

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Cochrane Library เมื่อวันที่ 7 ธันวาคม 2555 ด้วยคำสำคัญ epirubicin doxorubicin พบทั้งหมด 4 ผลลัพธ์ คัดเลือกเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับการเปรียบเทียบ epirubicin และ doxorubicin พบ 1 ผลลัพธ์ สรุปได้ดังนี้

van Dalen, et al., 2010⁽¹⁰⁾ ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อเปรียบเทียบความเป็นพิษต่อหัวใจของการใช้ยาในกลุ่ม anthracyclines ที่ต่างกัน ผลการศึกษาจาก RCTs ที่เปรียบเทียบ epirubicin และ doxorubicin ในขนาดยาที่เทียบเท่ากัน รวม 1,036 คน ไม่พบความแตกต่างของการเกิดหัวใจล้มเหลว อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่พบชี้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับ epirubicin มีอัตราการเกิดหัวใจล้มเหลวทางคลินิกที่ต่ำกว่า ผู้วิจัยกล่าวว่า ข้อมูลที่มีในขณะนี้ยังไม่อาจสรุปได้

Main results:

We identified five RCTs of varying quality addressing epirubicin versus doxorubicin (1036 patients) with the same dose. The meta-analysis showed no evidence for a significant difference in the occurrence of clinical heart failure between the treatment groups (RR = 0.36, 95% CI 0.12 to 1.11). However, there is some suggestion of a lower rate of clinical heart failure in patients treated with epirubicin.

Authors' conclusions:

We are not able to favour either epirubicin or doxorubicin when given with the same dose. Based on the currently available evidence on heart failure, we conclude that in adults with a solid tumour liposomal-encapsulated doxorubicin should be favoured over doxorubicin. For both epirubicin versus doxorubicin and liposomal-encapsulated doxorubicin versus conventional doxorubicin no conclusions can be made about the effects of treatment in children treated with anthracyclines and also not in patients diagnosed with leukaemia. More research is needed. For other combinations of anthracycline derivatives not enough evidence was available to make definitive conclusions about the occurrence of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines.

3.1.4. ข้อมูลด้านเศรษฐศาสตร์⁽¹²⁾

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Cochrane Library เมื่อวันที่ 7 ธันวาคม 2555 ด้วยคำสำคัญ epirubicin doxorubicin breast cancer พบทั้งหมด 334 ผลลัพธ์ เมื่อคัดกรองเฉพาะ Health Technology Assessment เหลือ 29 ผลลัพธ์ และคัดเลือกเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับการเปรียบเทียบ epirubicin และ doxorubicin พบ 1 ผลลัพธ์ สรุปได้ดังนี้

Dranitsaris, et al., 1995⁽¹¹⁾ ศึกษาข้อมูลเชิงเภสัชเศรษฐศาสตร์ เปรียบเทียบการใช้ยา epirubicin (FEC regimen) และ doxorubicin (FAC regimen) ในแง่ความปลอดภัยและค่าใช้จ่าย พบว่า ผู้ป่วยทนต่อการใช้ยา epirubicin ได้ดีกว่า และเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่ำกว่า และทำให้ค่าใช้จ่ายโดยรวมของกลุ่มที่ได้รับ epirubicin น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ doxorubicin ผู้วิจัยได้สรุปว่า ข้อมูลดังกล่าวสนับสนุนการใช้ epirubicin แทน doxorubicin ในการรักษามะเร็งเต้านม ซึ่งจะช่วยลดค่าใช้จ่ายจากการรักษาความเป็นพิษที่เกิดขึ้นจากยาได้

Effectiveness results

Results for FAC and FEC groups respectively:

Abnormal electrocardiogram (ECG) changes: 28 (FAC) vs. 22 (FEC)

Cases of congestive heart failure (CHF): 2 (FAC) vs. 1 (FEC)

Cases of abnormal left ventricular ejection fraction (LVEF): 3 (FAC) vs. 1 (FEC)

Rate of anthracycline-induced hospitalisation: 5% (FAC) vs. 2% (FEC) (odds ratio: 2.6 for FAC).

Median length of anthracycline-induced hospitalisation: 7 days (FAC) vs. 3 days (FEC)

Cases of myelosuppression-induced therapeutic delay: 40 (FAC) vs. 42 (FEC)

Percentage of therapeutic delay below the 400 mg/m-square cumulative dosage: 85% (FAC) vs. 50% (FEC)

Cases of myelosuppression-induced dose reduction: 43 (FAC) vs. 38 (FEC)

Percentage of dose reduction below the 400 mg/m-square cumulative dosage: 100% (FAC) vs. 45% (FEC)

Rate of FN-induced hospitalisation: 25% (FAC) vs. 14% (FEC) (odds ratio: 0-0.14 of 2.0 for FAC)

Median length of hospitalisation in FN-induced cases for both groups were 7 days.

Cases of septic death: 5 (FAC) vs. 1 (FEC)

The overall trend of FN incidence was higher in the FAC group (P= 0.074).

Clinical conclusions

The study revealed that "unlike the doxorubicin protocol, dosage reduction and delays secondary to epirubicin myelosuppression are less prevalent at the lower dosage ranges". Overall, FEC had a better performance than FAC in the management of CT and FN secondary to breast cancer chemotherapy.

Cost results

The total cost of CT per case (range) in the FAC group was Can\$4,268.08 (1,240 - 8,251) versus Can\$2,447.28 (2,445 - 2,450) in the FEC group. The total cost of FN per case in the FAC group was Can\$5,418.62 (1,235 - 1,6463) versus Can\$5,193.83 (2,041 - 11,028) in the FEC group.

Synthesis of costs and benefits

The total cost of cardiotoxicity and FN per course of chemotherapy were calculated. The total cost of CT per course of chemotherapy in the FAC group was Can\$80.77 (range: 0 - 8251) versus Can\$51.9 (range: 0 - 2450) in the FEC group (P=0.64). The total cost of FN per course of chemotherapy in the FAC group was Can\$268.20 (range: 0 - 16,463) versus Can\$145.72 (range: 0 - 11,028) in the FEC group (P= 0.058).

Authors' conclusions

The results of the study support the substitution of equidose epirubicin for doxorubicin in women undergoing treatment for malignancies of the breast. Such a policy may result in reduced toxicity-related management costs.

3.1.5. ข้อมูลราคาขาย

คำนวณค่าใช้จ่ายด้านยาโดยใช้ราคาขาย

ตารางที่ 2 คำนวณค่าใช้จ่ายด้านยาเปรียบเทียบระหว่าง epirubicin และ doxorubicin ในมะเร็งเต้านม

	Epirubicin	Doxorubicin
Regimen	FEC	AC
Dose of interested medicines ⁽¹³⁾ (Adjuvant therapy)	FEC-100: 5-fluorouracil 500 mg/m ² IV, epirubicin 100 mg/m ² IV, cyclophosphamide 500 mg/m ² IV, all on day 1 repeated every 21 days for 6 cycles.	The AC regimen (doxorubicin 60 mg/m ² IV in combination with cyclophosphamide 600 mg/m ² IV, every 21 days for 4 cycles) is used for the adjuvant treatment of women with axillary node-positive breast cancer
Dose of interested medicines ⁽¹³⁾ (Advanced/Metastatic stage)	Epirubicin 120 mg/m ² was administered in combination with 5-fluorouracil and cyclophosphamide to relatively young patients with high-risk breast cancer. Patients received 3 courses at 21-day intervals preoperatively	When used as a single agent, the most common dosage of doxorubicin for the treatment of disseminated neoplasms is 60 to 75 mg/m ² intravenously every 21 days. The lower dosage is recommended for patients with inadequate marrow reserves secondary to old age, prior therapy, or neoplastic marrow infiltration When given in combination with other antineoplastic agents for the treatment of disseminated neoplasms, the most common dosage of doxorubicin is 40 to 60 mg/m ² intravenously every 21 to 28 days
Price ⁽¹⁴⁾	Epirubicin 50 mg/vial = 2,775.- Epirubicin 10 mg/vial = 659.-	Doxorubicin 50 mg/vial = 394.42 Doxorubicin 10 mg/vial = 128.40
Body surface area	1.6 m ²	1.6 m ²
Adjuvant therapy		
Adjusted dose / cycle	= 1.6 m ² * 100 mg/m ² = 160 mg	= 1.6 m ² * 60 mg/m ² = 96 mg
Number of vial	160 mg = (3 * 50mg/vial) + (1 * 10mg/vial)	96 mg round down to 100 mg = (2 * 50mg/vial)
Cost / cycle	= (3 * ฿2,775) + (1 * ฿659) = ฿8,984.00	= 2* ฿394.42 = ฿788.84
Number of cycle	6	4
Cost / course of treatment	฿53,904.00	฿3,155.36
Advanced/metastatic stage		
Adjusted dose / cycle	= 1.6 m ² * 120 mg/m ² = 192 mg	= 1.6 m ² * 60 mg/m ² = 96 mg
Number of vial	192 mg round down to 190 mg = (3 * 50mg/vial) + (4 * 10mg/vial)	96 mg round down to 100 mg = (2 * 50mg/vial)
Cost / cycle	= (3 * ฿2,775) + (4 * ฿659) = ฿10,961.00	= 2* ฿394.42 = ฿788.84

3.2. Gastric cancer

3.2.1. ข้อมูลทั่วไป

มะเร็งกระเพาะอาหาร ทั่วโลกมีผู้ป่วยรายใหม่ประมาณปีละเกือบล้านคน มะเร็งกระเพาะอาหารพบเป็นอันดับที่ 4 รองจาก มะเร็งปอด เต้านม และลำไส้ใหญ่และไส้ตรง และเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญ⁽¹⁾

ข้อมูลจาก Globocan 2008 ในประเทศไทยมีอุบัติการณ์ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารปีละ 2,653 ราย และมีอัตราการเสียชีวิตจากมะเร็งเต้านมปีละ 1,861 ราย⁽¹⁾

About one million new cases of stomach cancer were estimated to have occurred in 2008 (988 000 cases, 7.8% of the total), making it currently the fourth most common malignancy in the world, behind cancers of the lung, breast and colo-rectum. More than 70% of cases (713 000 cases) occur in developing countries (467 000 in men, 246 000 in women), and half the world total occurs in Eastern Asia (mainly in China). Age-standardised incidence rates are about twice as high in men as in women, ranging from 3.9 in Northern Africa to 42.4 in Eastern Asia for men, and from 2.2 in Southern Africa to 18.3 in Eastern Asia for women.

Stomach cancer is the second leading cause of cancer death in both sexes worldwide (736 000 deaths, 9.7% of the total). The highest mortality rates are estimated in Eastern Asia (28.1 per 100,000 in men, 13.0 per 100,000 in women), the lowest in Northern America (2.8 and 1.5 respectively). High mortality rates are also present in both sexes in Central and Eastern Europe, and in Central and South America.

ปัจจัยเสี่ยงของมะเร็งกระเพาะอาหาร อาทิเช่น ติดเชื้อ *Helicobacter pylori* เป็นเวลานาน ขาดอาหารที่มีวิตามิน ต้านอนุมูลอิสระ (วิตามิน A, C และ E) รวมไปถึงการสูบบุหรี่ เป็นต้น ผู้ป่วยมะเร็งกระเพาะอาหารอาจมีค่ามัธยฐานการรอดชีวิตที่ต่ำกว่า 6 เดือนหากไม่ได้รับการรักษา⁽⁴⁾

AETIOLOGY/RISK FACTORS

Distal stomach cancer is strongly associated with lifelong infection with *Helicobacter pylori* and poor dietary intake of antioxidant vitamins (A, C, and E). [5] [6] In Western Europe and North America, distal stomach cancer is associated with relative socioeconomic deprivation. Proximal stomach cancer is strongly associated with smoking (OR about 4), [7] and is probably associated with GORD, obesity, high fat intake, and medium to high socioeconomic status.

PROGNOSIS Invasive stomach cancer (stages T2–T4) is fatal without surgery. Mean survival without treatment is less than 6 months from diagnosis. [8] [9] Intramucosal or submucosal cancer (stage T1) may progress slowly to invasive cancer over several years. [10] In the USA, over 50% of people recently diagnosed with stomach cancer have regional lymph node metastasis or involvement of adjacent organs. The prognosis after macroscopically and microscopically complete resection (R0) is related strongly to disease stage, particularly penetration of the serosa (stage T3) and lymph node involvement. Five-year survival rates range from over 90% in intramucosal cancer to about 20% in people with stage T3N2 disease (see table 1, p 12). In Japan, the 5-year survival rate for people with advanced disease is reported to be about 50%, but the explanation for the difference remains unclear. Comparisons between Japanese and Western practice are confounded by factors such as age, fitness, and disease stage, as well as by tumour location, because many Western series include gastro-oesophageal junction adenocarcinoma, which is associated with a much lower survival rate after surgery.

3.2.2. แนวทางการรักษา

การรักษาที่จัดอยู่ในกลุ่ม likely to be beneficial ได้แก่ การผ่าตัดชิ้นเนื้อร้ายบางส่วนออก การใช้เคมีบำบัดหลังการผ่าตัด และการใช้เคมีบำบัดร่วมกับรังสีบำบัดหลังการผ่าตัด⁽⁴⁾

3.2.3. ข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย

1) ข้อมูลจาก Micromedex⁽⁵⁾

การประเมินยา epirubicin โดย Micromedex พบว่า ยานี้ได้รับการประเมินในระดับเดียวกับ doxorubicin ทั้งในแง่ประสิทธิภาพ การแนะนำ และระดับหลักฐาน ในการใช้ยาสำหรับมะเร็งกระเพาะอาหาร

Indications	Evaluation	Epirubicin	Doxorubicin
Gastric cancer	US FDA approval	No	-
	Efficacy	F	-
	Recommendation	IIb	-
	Strength of evidence	B	-
Carcinoma of stomach, Advanced	US FDA approval	-	Yes
	Efficacy	-	F
	Recommendation	-	IIb
	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

2) ข้อมูลจาก Pubmed

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 7 ธันวาคม 2555 ด้วยคำสำคัญ (((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) "Doxorubicin"[Mesh]) AND "Epirubicin"[Mesh]) AND "Systematic"[Sb]) NOT "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] พบทั้งหมด 4 ผลลัพธ์ คัดเลือกเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับ epirubicin พบ 2 ผลลัพธ์ สรุปได้ดังนี้

Wöhler, et al., 2004⁽⁶⁾ ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ เพื่อพิจารณาสูตรยาเคมีบำบัดที่ใช้ในมะเร็งกระเพาะอาหาร ผลการศึกษาสรุปได้ว่า การให้เคมีบำบัดให้ผลลัพธ์ที่เหนือกว่าการรักษาแบบประคับประคอง การให้เคมีบำบัดสูตรผสมให้ผลดีกว่าสูตรเดี่ยว สำหรับสูตรยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด ผู้วิจัยสรุปเป็น epirubicin, cisplatin and 5-fluorouracil (ECF)

BACKGROUND:

More than two-thirds of patients diagnosed with gastric cancer will have unresectable disease. They present a difficult problem to clinicians as to whether to choose a strictly supportive approach or expose patients to the side-effects of a potentially ineffective treatment. The objective of this article is to review the clinical trials utilizing cytotoxic chemotherapy in patients with advanced gastric cancer.

METHODS:

A computerized (Medline) search was carried out to identify papers published on this topic between 1966 and 2003. Only articles with an English abstract were reviewed, and studies only presented in abstract form were not included in the analysis.

RESULTS:

A total of 101 trials were subsequently identified. Four randomized trials compared palliative chemotherapy with best supportive care in 174 patients with advanced gastric cancer. Effectiveness and side-effects were evaluated in 73 phase II studies and 24 randomized phase III trials.

CONCLUSION:

Analysis of results shows chemotherapy to be superior to best supportive care alone. Combination chemotherapy compared with monochemotherapy is associated with significantly higher overall (complete plus partial) response rates but nevertheless results in similar survival. ECF (epirubicin, cisplatin and 5-fluorouracil) currently represents one of the most effective regimens for advanced gastric cancer, whereas among the newer combinations, irinotecan- or taxane-based regimens have also given promising results. In patients with a poor performance status, consideration could be given to leucovorin-modulated 5-fluorouracil alone. Prognosis for the majority of patients, however, remains poor, as increases in survival were moderate at best.

Nitti, et al., 2006⁽⁹⁾ ทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างสูตรยาเคมีบำบัด 5-fluorouracil + epirubicin + methotrexate (FEMTX) กับ 5-fluorouracil + doxorubicin + methotrexate (FAMTX) ผลการศึกษาพบว่า สูตรยาทั้งสองซึ่งให้แบบ adjuvant therapy ไม่มีความแตกต่างทั้งในระยะเวลาที่ปลอดโรค (disease free progression) และระยะเวลาการรอดชีวิต (overall survival)

BACKGROUND:

In patients who underwent radical resection for gastric cancer, we investigate the relative efficacy of combined 5-fluorouracil+adriamycin or epirubicin and methotrexate with leucovorin rescue (FAMTX or FEMTX) compared with a control arm.

PATIENTS AND METHODS:

This report is a prospective combined analysis of two randomized clinical trials conducted on patients who underwent radical resection for histologically proven adenocarcinoma of the stomach or esophago-gastric junction. Three hundred and ninety-seven untreated patients, 206 from 23 European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) institutions and 191 from 16 International Collaborative Cancer Group (ICCG) institutions, were randomized. Overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were estimated using the Kaplan-Meier method and the treatments were compared for these end-points by means of the log-rank test, retrospectively stratified by trial.

RESULTS:

In a planned combined analysis of the two trials, no significant differences were found between the treatment and control arms for either DFS (hazards ratio: 0.98, P=0.87) or OS (hazards ratio: 0.98, P=0.86). The 5-year OS was 43% in the treatment arm and 44% in the control arm and the 5-year DFS was 41% and 42%, respectively.

CONCLUSION:

Neither FAMTX nor FEMTX can be advocated as adjuvant treatment in patients who undergo resection for gastric cancer.

3) ข้อมูลจาก British National Formulary 63⁽⁷⁾

Epirubicin มีโครงสร้างใกล้เคียงกับ doxorubicin การทดลองทางคลินิกชี้ว่ายาทั้งสองมีประสิทธิภาพเช่นเดียวกัน ในโรคมะเร็งเต้านม ขนาดยาสะสมสูงสุดคือไม่เกิน 0.9 – 1 g/m² เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดพิษต่อหัวใจ นอกจากนี้ยังสามารถ

ฉีดเข้าไปยังกระเพาะปัสสาวะ (bladder instillation) ได้เช่นเดียวกับ doxorubicin อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ ผิวหนัง เล็บ เยื่อในช่องปาก มีสีเข้มขึ้น รวมทั้งปัสสาวะอาจเป็นสีแดง

Epirubicin is structurally related to doxorubicin and clinical trials suggest that it is as effective in the treatment of breast cancer. A maximum cumulative dose of 0.9–1 g/m² is recommended to help avoid cardiotoxicity. Like doxorubicin it is given intravenously and by bladder instillation. Hyperpigmentation of skin, nails, and oral mucosa, and red coloration of the urine, may occur.

3.2.4. ข้อมูลด้านเศรษฐศาสตร์⁽¹⁵⁾

จากการสืบค้นฐานข้อมูล NHS evidence ด้วยคำสำคัญ epirubicin doxorubicin gastric cancer เมื่อวันที่ 11 ธันวาคม 2555 พบทั้งหมด 123 ผลลัพธ์ จำกัดเฉพาะ Health Technology Assessment เหลือ 12 ผลลัพธ์ อย่างไรก็ตาม ไม่มีผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้อง

เมื่อเปลี่ยนเป็นคำสำคัญ epirubicin doxorubicin stomach cancer พบทั้งหมด 140 ผลลัพธ์ จำกัดเฉพาะ Health Technology Assessment เหลือ 13 ผลลัพธ์ อย่างไรก็ตาม ไม่มีผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้อง

3.2.5. ข้อมูลราคายา

Doxorubicin เมื่อใช้เป็นยาสูตรรวม ขนาดที่ใช้เหมือน breast cancer (40-60 mg/m²) อย่างไรก็ตาม ไม่มีการระบุจำนวนรอบของการให้ยา⁽¹³⁾

Epirubicin ไม่ได้ระบุขนาดยาสำหรับมะเร็งกระเพาะอาหาร เมื่อพิจารณาจากการศึกษาทดลองทางคลินิก ขนาดยาที่ใช้เมื่อให้เป็นยาสูตรรวม มีตั้งแต่ 30-50 mg/m² ทั้งนี้ไม่ได้ระบุจำนวนรอบของการให้ยาเช่นเดียวกับ docetaxel⁽¹³⁾

หากเปรียบเทียบค่าใช้จ่ายเฉพาะยา doxorubicin และ epirubicin โดยใช้ข้อมูลเดียวกับ หัวข้อ 3.1.5 จะมีค่าใช้จ่ายต่อการรักษาเป็นดังนี้

Doxorubicin = ฿788.84

Epirubicin = ฿4,492.00

References:

1. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Globocan 2008: Estimated cancer incidence, mortality, prevalence and disability-adjusted life years (DALYs) worldwide in 2008. International Agency for Research on Cancer; 2010 [updated 2010; cited 2012 Dec 6]; Available from: <http://globocan.iarc.fr/>.
2. Delaney G, Stebbing J, Thompson A. Breast cancer (non-metastatic). *Clin Evid*. 2011;02:102.
3. Stebbing J, Ngan S. Breast cancer (metastatic). *Clin Evid*. 2010;09:811.
4. Bailey C. Stomach cancer. *Clin Evid*. 2011;03:404.
5. Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. Ann Arbor, MI: Truven Health Analytics Inc; 2011 [updated 2011; cited 2011 May 8]; Available from: <http://www.thomsonhc.com/>.
6. Findlay BP, Walker-Dilks C. Epirubicin, alone or in combination chemotherapy, for metastatic breast cancer. Provincial Breast Cancer Disease Site Group and the Provincial Systemic Treatment Disease Site Group. *Cancer Prev Control*. 1998;2(3):140-6.
7. Ah-See KW, Badminton MN, Bahl AK, Barnes PRJ, Bilton D, Bloom SL, et al. British national formulary 63 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2012 [updated 2012; cited 2012 Dec 11]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
8. Wöhrer SS, Raderer M, Hejna M. Palliative chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 2004;15(11):1585-95.
9. Nitti D, Wils J, Dos Santos JG, Fountzilias G, Conte PF, Sava C, et al. Randomized phase III trials of adjuvant FAMTX or FEMTX compared with surgery alone in resected gastric cancer. A combined analysis of the EORTC GI Group and the ICCG. *Ann Oncol*. 2006;17(2):262-9.
10. van Dalen EC, Michiels EMC, Caron HN, Kremer LCM. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010, Issue 5. Art. No.;CD005006. DOI:10.1002/14651858.CD005006.pub4.
11. Dranitsaris G, Tran TM. Economic analyses of toxicity secondary to anthracycline-based breast cancer chemotherapy. *Eur J Cancer*. 1995;31A(13-14):2174-80.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. Pemetrexed for the treatment of malignant pleural mesothelioma. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010.
13. Micromedex® Healthcare Series, Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Vol. 154 expires 12/2012).
14. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข. ราคา ยาและเวชภัณฑ์ [online]. นนทบุรี: ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้าน เวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข; 2012 [updated 2012; cited 2012 Dec 7]; Available from: http://dmsic.moph.go.th/price/price1_1.php?method=rug.
15. National Institute for Health and Clinical Excellence. Evidence in health and social care [online]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2012 [updated 2012; cited 2012 Dec 11]; Available from: <https://www.evidence.nhs.uk>.