

8.1.3 Antimetabolites

(Pemetrexed)

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	สรุปเหตุการณ์การเลือกยา
1	Pemetrexed	sterile powdr	ไม่เลือก เหตุผล <u>Mesothelioma</u> : ประโยชน์ที่รับจากการใช้ยา Pemetrexed เมื่อเทียบกับยา cisplatin (ค) เพิ่มขึ้นเพียง 1.8 เดือน (median time to progression: 5.7 months versus 3.9 months [p < 0.001]) <u>Non-squamous non-small cell lung cancer (first-line therapy)</u> : มียาอื่นที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาอยู่แล้ว และมีการศึกษาโดย NICE พบว่ามีค่าใช้จ่ายต่อ QALY สูงมาก

1. ข้อมูลโดยสรุป

Pemetrexed เป็นยาในกลุ่ม antimetabolites ถูกเสนอในเงื่อนไข malignant pleural mesothelioma และ non-small cell lung cancer (NSCLC, first-line therapy)

จากการพิจารณาข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความคุ้มค่า พบว่า ในทั้งสองข้อบ่งใช้ pemetrexed ช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้ดีกว่ากลุ่มควบคุม และการใช้ pemetrexed มีค่า incremental cost effectiveness ratio (ICER) สูงกว่ากลุ่มควบคุมเช่นกัน

1) Malignant pleural mesothelioma:⁽¹⁾

1.1. Median overall survival; **pemetrexed**/cisplatin = 12.1 months, cisplatin = 9.3 months

1.2. ICER £47,567- £68,598 per QALY gained

2) Non-small cell lung cancer (first-line therapy):^(2, 3)

2.1. Median overall survival; **pemetrexed**/cisplatin = 11.8 months, gemcitabine/cisplatin = 9.5 months, docetaxel/cisplatin = 9.8 months

2.2. ICER £17,000 and £25,000 per QALY gained

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พิจารณาข้อมูลแล้วเห็นว่าประโยชน์ที่ได้จากการใช้ยา pemetrexed เมื่อเทียบกับบัญชียาหลักแห่งชาติมีจำกัด โดยเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตได้ประมาณ 2-3 เดือน ในขณะที่ยังมีข้อสงสัยในด้านความคุ้มค่า ซึ่งค่า ICER ที่ศึกษาโดย NICE มีค่าสูงมากและอาจไม่คุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย คณะกรรมการฯ จึงมีมติไม่เลือก pemetrexed ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

การจัดทำข้อมูลยา pemetrexed ในข้อบ่งใช้ malignant pleural mesothelioma และ non-small cell lung cancer (first-line therapy) ได้รับความอนุเคราะห์จากคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญด้านการคัดเลือกยาแห่งชาติ สาขาโรคมะเร็ง โสตติวิทยา และรังสีรักษา โดยข้อมูลที่พิจารณาหลักประกอบด้วย ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ราคา และ ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ เมื่อเปรียบเทียบกับยาที่มีในบัญชียาหลักแห่งชาติ

3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

3.1. Mesothelioma

3.1.1. ข้อมูลทั่วไป⁽¹⁾

Malignant pleural mesothelioma (MPM) เป็นชนิดหนึ่งของมะเร็งที่เกิดขึ้นในเนื้อเยื่อ pleura – the mesothelium (membranous lining) รอบๆ ปอด และเกิด progressive malignancy of insidious onset ขึ้นอย่างรวดเร็ว ประมาณ 90% ของ MPM มักเกี่ยวข้องกับการสูดดม หรือการรับประทาน asbestos ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดแผลในเนื้อเยื่อ ปอด, มะเร็งที่ bronchial tree (lung cancer) หรือบางครั้งเกิดมะเร็งใน pleura and peritoneum อาการที่พบในผู้ป่วยส่วนมาก คือ เจ็บหน้าอก หายใจลำบาก ตรวจพบ pleural effusions เหนื่อยล้า เหนือออกมาก น้ำหนักลด เบื่ออาหาร หรือ กลืนลำบาก

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a type of cancer that occurs in the pleura – the mesothelium (membranous lining) surrounding the lungs. MPM is a rapidly progressive malignancy of insidious onset.

Approximately 90% of cases of MPM are linked to asbestos exposure. When asbestos fibres are inhaled or swallowed, they can cause scarring of the lung tissues, cancer of the bronchial tree (lung cancer) and sometimes cancers in the pleura and peritoneum.

Most people with MPM present with chest pain and dyspnoea and have pleural effusions evident on examination. Fatigue, profuse sweating, weight loss, anorexia and difficulty in swallowing become common as the disease progresses.

3.1.2. แนวทางการรักษา

NICE guidance⁽¹⁾ กล่าวว่า ไม่มี standard chemotherapy ในการรักษา MPM ยา Pemetrexed เมื่อใช้ร่วมกับ cisplatin เป็นเพียง regimen เดียวที่ใช้เท่านั้น อย่างไรก็ตามยังมียา single-agent regimens อื่นๆ ที่ใช้ได้ เช่นการใช้ mitomycin C ร่วมกับ vinblastine และ cisplatin combination (MVP) หรือ vinorelbine

There is no standard chemotherapy treatment for MPM. Pemetrexed in combination with cisplatin is the only chemotherapy regimen that is currently licensed for this indication. However, a variety of combination and single-agent regimens such as the mitomycin C, vinblastine and cisplatin combination (MVP) or vinorelbine are used. To date there have been no published randomised controlled trials (RCTs) comparing survival and symptom control in patients receiving chemotherapy with those receiving ASC.

3.1.3. ข้อมูลด้านประสิทธิภาพ

1) ข้อมูลจาก Micromedex⁽⁴⁾

การประเมินยา pemetrexed โดย Micromedex พบว่า ยานี้ได้รับอนุมัติข้อบ่งใช้ mesothelioma โดย US FDA ยา มีประสิทธิภาพในการรักษา แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ และมีระดับหลักฐาน B

Malignant mesothelioma of pleura, In combination with cisplatin in patients who are not candidates for surgical resection

FDA Labeled Indication

1) Overview

FDA Approval: Adult, yes; Pediatric, no

Efficacy: Adult, Effective

Recommendation: Adult, Class IIa

Strength of Evidence: Adult, Category B

See Drug Consult reference: "RECOMMENDATION, EVIDENCE AND EFFICACY RATINGS"

2) Summary:

- Pemetrexed, in combination with cisplatin, is indicated for the treatment of malignant pleural mesothelioma in patients whose disease is unresectable and who are not candidates for curative surgery (Prod Info ALIMTA(R) intravenous injection, powder for solution, 2009).

- In a phase III randomized, single-blind, multicenter trial, the combination of pemetrexed and cisplatin was superior to cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma (Vogelzang et al, 2003)

2) ข้อมูลจาก NICE guidance⁽¹⁾

เมื่อเปรียบเทียบการใช้ยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin พบว่า median overall survival ต่างกันเล็กน้อย (12.1 vs 9.3 months; HR 0.77; p < .02)

ตารางที่ 1 The primary endpoint: overall survival เปรียบเทียบระหว่าง pemetrexed และ cisplatin ในผู้ป่วย mesothelioma

	Pemetrexed plus cisplatin	Cisplatin	Hazard ratio
ITT population	12.1 months (95% CI, 10.0 to 14.4)	9.3 months (95% CI, 7.8 to 10.7)	HR 0.77; 95% CI, 0.61 to 0.96; log rank test p value = 0.02
fully supplemented patients	13.3 months (95% CI, 11.4 to 14.9)	10 months (95% CI, 8.4 to 11.9)	HR 0.75; 95% CI, 0.57 to 1.00; log-rank test p value = 0.051
fully supplemented patients with advanced disease	13.2 months (95% CI, 9.3 to 14.9)	8.4 months (95% CI, 6.8 to 10.2)	HR 0.63; 95% CI, 0.46 to 0.86; log rank test p value = 0.003

Secondary endpoints:

- 1-year survival: 50.3% versus 38.0% (p = 0.012)
- median time to progression: 5.7 months versus 3.9 months (p < 0.001)
- tumour response rate: 41.3% versus 16.7% (p < 0.001).

ข้อสรุป การศึกษา EMPHACIS trial แนะนำว่า pemetrexed ร่วมกับ cisplatin พบว่ามี survival ประมาณ 3 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ cisplatin เพียงอย่างเดียว โดยการใช้ยาทั้งสองตัวนี้ร่วมกันปรากฏว่าจะทำให้ผล 1-year survival, median time to progressive disease, tumour response rate และ quality of life เมื่อใช้ยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin ดีขึ้นกว่าการใช้ cisplatin เพียงอย่างเดียว และดียิ่งขึ้นโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มี advanced disease รวมด้วย

Summary of the evidence on clinical effectiveness

The results of the EMPHACIS trial suggest that pemetrexed plus cisplatin confers a survival benefit of approximately 3 months compared with cisplatin alone. The combination treatment also appears to demonstrate advantages in terms of 1-year survival, median time to progressive disease, tumour response rate and quality of life. Pemetrexed plus cisplatin appears to offer greater survival benefits than cisplatin alone in patients with advanced disease.

3.1.4. ข้อมูลด้านความปลอดภัย⁽⁵⁾

ผลข้างเคียงที่พบทั่วไป ได้แก่ การรบกวนระบบทางเดินอาหาร บวม โรคเส้นประสาท ชาต่อน้ำ กระจุกตาอักเสบ น้ำตามากขึ้น ผื่นหนังผิดปกติ ที่พบน้อย ได้แก่ ลำไส้อักเสบ หัวใจเต้นแผ่วระรัว interstitial pneumonitis และผลข้างเคียงที่พบน้อยแต่รุนแรงได้แก่ เส้นเลือดส่วนปลายขาดเลือด ไตวายเฉียบพลัน Steven-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis

Side-effects

gastro-intestinal disturbances; oedema; neuropathy; dehydration; conjunctivitis, increased lacrimation; skin disorders; *less commonly* colitis, arrhythmias, and interstitial pneumonitis; *rarely* hepatitis; peripheral ischaemia, acute renal failure, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis also reported

3.1.5. ข้อมูลด้านเศรษฐศาสตร์⁽¹⁾

การศึกษาข้อมูลเชิงเภสัชเศรษฐศาสตร์ ในการใช้ยา pemetrexed ร่วมกับ cisplatin เปรียบเทียบกับการใช้ cisplatin เพียงอย่างเดียว โดยการศึกษาแบ่งเป็น 4 กลุ่มย่อย พบว่ามีค่า The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) ตั้งแต่ £47,567- £68,598 per QALY gained

The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was £68,598 per QALY gained in the fully supplemented population. The ICER was more favourable in fully supplemented patients with advanced disease (£53,314 per QALY gained), fully supplemented patients with good performance status (£48,099 per QALY gained), and fully supplemented patients with advanced disease and good performance status (£47,567 per QALY gained).

3.1.6. ข้อมูลราคา

คำนวณค่าใช้จ่ายด้านยาโดยใช้ราคา ยา ขนาด 500 mg ราคา 44,940 บาท (mesothelioma: pemetrexed 500 mg/m² + cisplatin 75 mg/m² every 21 days (3-week cycle): No. of treatment cycle is not specified)

ผู้ป่วยมี BSA 1.7 m² จะมีค่าใช้จ่ายแต่ละ cycle = 44,940*1.7 = 76,398 บาท

หากผู้ป่วยได้รับยา 6 cycles จะมีค่าใช้จ่าย = 76,398*6 = 458,388 บาท

3.2. Non-small cell lung cancer

ข้อบ่งชี้ non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC, first-line therapy) เป็นข้อบ่งชี้ที่เสนอโดยภาคเอกชน อย่างไรก็ตาม คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคมะเร็ง โลหิตวิทยา และรังสีรักษา พิจารณาแล้วไม่เลือก เนื่องจาก มียาอื่นที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาอยู่แล้ว และมีการศึกษาโดย NICE พบว่ามีค่าใช้จ่ายต่อ QALY สูงมาก

3.2.1. ข้อมูลด้านประสิทธิภาพ

1) Pemetrexed as first-line therapy⁽³⁾

ความแตกต่างในแง่ของอัตราการรอดชีวิต พบว่ากลุ่มที่ได้รับ pemetrexed มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาอื่นๆ

The manufacturer's indirect comparison methodology involved calculating hazard ratios for each of gemcitabine/carboplatin and docetaxel/cisplatin, compared with gemcitabine/cisplatin. The hazard ratios were based on median overall survival and were applied to the hazard rate of the gemcitabine/cisplatin arm in the JMDB trial to produce hazard rates for gemcitabine/carboplatin and docetaxel/cisplatin, adjusted for the JMDB population. This was then used to calculate adjusted median overall survival estimates for the JMDB population. The manufacturer used this method to adjust the hazard rates for the subgroups by using the corresponding hazard rates in JMDB (such as for non-squamous NSCLC). The results of this analysis for the target population of patients with adenocarcinoma and large-cell carcinoma suggested an overall survival advantage for pemetrexed/cisplatin (11.8 months, 95% CI 10.4 to 13.2) versus gemcitabine/carboplatin (9.5 months, 95% CI 8.1 to 13.4) and docetaxel/cisplatin (9.8 months, 95% CI 8.6 to 11.5). Pemetrexed also improved progression-free survival: 5.3 months for pemetrexed/cisplatin compared with 3.8 months for gemcitabine/carboplatin and 4.1 months for docetaxel/cisplatin (no confidence intervals reported).

2) Pemetrexed compared with docetaxel⁽²⁾

การทดลองในด้านประสิทธิภาพระหว่าง pemetrexed และ docetaxel ในผู้ป่วย NSCLC พบว่า pemetrexed มีความเสี่ยงต่ออัตราการเสียชีวิตต่ำกว่า docetaxel

ตารางที่ 1 ประสิทธิภาพของการรักษา NSCLC เปรียบเทียบระหว่าง pemetrexed และ docetaxel

Efficacy parameters	Second-line Pemetrexed vs. Docetaxel (N = 571)	
	Nonsquamous (N = 399)	Squamous (N = 172)
Overall survival		
Adjusted HR (95%CI)	0.78 (0.61 – 1.00)	1.56 (1.08 – 2.26)
Superiority <i>p</i>	0.048	0.018
Treatment-by-histology interaction test <i>p</i>	0.001	
Progression-free survival		
Adjusted HR (95%CI)	0.82 (0.66 – 1.02)	1.40 (1.01 – 1.96)
Superiority <i>p</i>	0.076	0.046
Treatment-by-histology interaction test <i>p</i>	0.004	

อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาถึงประโยชน์ที่ได้จากการยืดชีวิตโดย Pemetrexed พบว่า มากกว่า docetaxel อยู่ 0.4 เดือน แต่ไม่แตกต่างกันในทางสถิติ

Median progression-free survival was 2.9 months for each arm, and median survival time was 8.3 versus 7.9 months (P = not significant) for pemetrexed and docetaxel, respectively.

3.2.2. ข้อมูลด้านเศรษฐศาสตร์

1) Pemetrexed as first-line therapy⁽³⁾

NICE guidance ได้เปรียบเทียบแนวทางการรักษาแกระหว่าง pemetrexed และ gemcitabine/cisplatin พบว่า ค่าใช้จ่ายของ pemetrexed เป็น £17,000 - £25,000 per QALY อย่างไรก็ตาม คณะกรรมการตั้งข้อสงสัยว่าอาจมีการพิจารณาซ้ำหากมีการเปลี่ยนแปลงราคาของ gemcitabine (หากราคาของ gemcitabine ลดลงจะทำให้ค่า ICER สูงขึ้น)

Conclusion

4.15 The Committee considered that current UK clinical practice was to use up to four cycles of gemcitabine/cisplatin as first line-chemotherapy for the treatment of NSCLC. Consequently the Committee considered that the clinical-effectiveness evidence from the JMDB trial, the clinical specialists and patient expert was sufficient and robust enough to demonstrate the clinical effectiveness of pemetrexed/cisplatin in patients with adenocarcinoma and large-cell carcinoma. The Committee noted that pemetrexed/cisplatin had not been shown to be any more effective than gemcitabine/cisplatin in patients with non-squamous NSCLC with unspecified histology. The Committee considered that the ERG's exploratory analysis had demonstrated that the ICERs for pemetrexed/cisplatin were between £17,000 and £25,000 per QALY for adenocarcinoma or large-cell carcinoma. It therefore recommended pemetrexed as an option for the first-line treatment of patients with adenocarcinoma or large-cell carcinoma. The Committee considered that this guidance should be reviewed early if there is any significant change in the price of generic gemcitabine.

2) Pemetrexed compared with docetaxel⁽⁶⁾

การใช้ pemetrexed ใน NSCLC ซึ่งเปรียบเทียบกับ docetaxel ไม่ตรงกับเงื่อนไขที่คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญเสนอ (เสนอเฉพาะ first-line therapy) อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพของยาทั้งสองในแง่ของ overall survival ไม่แตกต่างกัน และมีค่า ICER £450,000 per additional QALY

The Committee considered the ERG's review of the economic analysis. The Committee noted that if an assumption of equivalent survival for docetaxel and pemetrexed was used in the economic analysis, the resulting ICER for pemetrexed compared with docetaxel would be over £450,000 per additional QALY gained.

Summary

The Committee concluded that pemetrexed would not be a cost-effective use of NHS resources when compared with either docetaxel or BSC. After considering all the evidence available, the Committee concluded that pemetrexed could not be recommended for the treatment of locally advanced or metastatic NSCLC.

3.2.3. ข้อมูลด้านราคายา

เนื่องจากใช้ขนาดยาใน NSCLC เท่ากับ mesothelioma จึงขอให้พิจารณาจากหัวข้อ 3.1.6 ข้อมูลราคายา

References:

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Pemetrexed for the treatment of malignant pleural mesothelioma. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010.
2. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1589-97.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Pemetrexed for the first-line treatment of non-small-cell lung cancer. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010.
4. 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/>.
5. 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 4]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
6. National Institute for Health and Clinical Excellence. Pemetrexed for the treatment of non-small-cell lung cancer. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010.