

สรุปหลักฐานเชิงประจักษ์ Zoledronic acid และ Pamidronate

Zoledronic acid

รูปแบบ sterile solution

ไม่เลือกไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ (กลุ่มโรคมะเร็ง) เหตุผล มียา pamidronate ในบัญชียาหลักแห่งชาติซึ่งมีความคุ้มค่าในการใช้มากกว่า

Diosodium pamidronate

บัญชียา

รูปแบบ sterile powder, sterile solution

เงื่อนไข

1. ใช้สำหรับภาวะ hypercalcemia ที่เกิดจากโรคมะเร็ง
2. ใช้สำหรับป้องกันโรคแทรกซ้อนทางกระดูกซึ่งมี osteolytic lesion จากภาพรังสี (plain X-ray หรือ CT-scan) และเกิดจากโรคมะเร็งดังต่อไปนี้
 - 2.1 multiple myeloma โดยให้ pamidronate ไม่เกิน 2 ปี
 - 2.2 โรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย โดยให้ pamidronate ไม่เกิน 1 ปี
3. ให้หยุดยาหลังจากมีการลุกลามของโรคมามากขึ้น
4. ขนาดยาที่ใช้ 60 – 90 mg ทุก 3 – 4 สัปดาห์

ข้อมูลโดยสรุป

ยากลุ่ม bisphosphonates มีประโยชน์การรักษาภาวะแทรกซ้อนจากโรคมะเร็ง เช่น ระดับแคลเซียมในเลือดสูง (hypercalcemia) หรือโรคแทรกซ้อนทางกระดูก (bone metastatic disease) จากโรคมะเร็ง และเมื่อเปรียบเทียบรายการยา zoledronic acid ซึ่งไม่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ และ disodium pamidronate มีผลสรุปดังนี้

1. Hypercalcemia of malignancy

Hypercalcemia สามารถพบได้ร้อยละ 20 – 30 ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง สามารถเกิดได้ทั้งจากเนื้อร้าย (solid tumor) หรือโรคทางโลหิตวิทยา (haematologic malignancies) โดยพบบ่อยในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มะเร็งปอด และ multiple myeloma ซึ่งทำให้พยากรณ์โรคในผู้ป่วยนั้นแย่ง การรักษาโดยส่วนใหญ่ใช้ยากลุ่ม bisphosphonate ซึ่งช่วยลดภาวะแทรกซ้อนทางกระดูกและอาจเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมและ multiple myeloma⁽¹⁾ โดย zoledronic acid และ disodium pamidronate ต่างก็มีประสิทธิภาพในข้อบ่งใช้ hypercalcemia ที่เกิดจากโรคมะเร็ง แต่ค่าใช้จ่ายต่อระยะเวลาการรักษาด้วย zoledronic สูงกว่า pamidronate (zoledronic 4 mg ออกฤทธิ์ครอบคลุม 32

วัน คิดเป็น 12,338.99 บาท ส่วน pamidronate 30 mg ราคา 2,350 บาท ที่ขนาด 90 mg ออกฤทธิ์ครอบคลุม 18 วัน คิดเป็น 7,050 บาท)

ตารางที่ 1 สรุปการประเมินยาโดย Micromedex เงื่อนไข Hypercalcemia of malignancy⁽²⁾

Evaluations	Zoledronic acid	Diosodium pamidronate
US FDA approval	Yes	Yes
Efficacy	E	E
Recommendation	Ila	Ila
Strength of evidence	B	B

หมายเหตุ: *MicroMedex efficacy* ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; *MicroMedex recommendations class* แบ่งเป็น I, Ila, I Ib, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การให้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, Ila = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการให้ยา, I Ib = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการให้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การให้ยาไม่มีประโยชน์ 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 ที่ขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช่การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

- B) Duration
 - 1) Single Dose
 - a) Tumor-induced hypercalcemia, intravenous: 32 to 39 days (Body et al, 1999; Prod Info ZOMETA(R) IV injection, 2008)
 - 1) Duration of complete response was defined as the number of days from occurrence of corrected serum calcium (CSC) less than or equal to 10.8 mg/dL to the last CSC value measuring less than 10.8 mg/dL. In clinical studies comparing zoledronic acid 4 mg (n=86) with pamidronate 90 mg (n=99), the duration of complete response was 32 days vs 18 days, respectively (Prod Info ZOMETA(R) IV injection, 2008).
 - 2) Thirty-nine days, represents duration of normocalcemia following a single infusion of 0.02 or 0.04 mg/kg. This was the duration of follow-up and effects may have persisted longer (Body et al, 1999).

2. โรคแทรกซ้อนทางกระดูกที่เกิดจากโรคมะเร็ง

Bone Metastatic Disease (BMD) นั้นพบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งมะเร็งเต้านม มะเร็งกระดูกามมีอัตราอุบัติการณ์ของ BMD 65 – 75%⁽³⁾ และผู้ป่วยมักมีอายุคาดเฉลี่ยต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี BMD การรักษาโรคดังกล่าวให้ดีขึ้นอาจช่วยให้อายุคาดเฉลี่ยของผู้ป่วยดีขึ้น⁽⁴⁾ ยากลุ่ม bisphosphonates มีประสิทธิภาพในการรักษา BMD ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม มะเร็งกระดูกามและ pamidronate มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับ zoledronic acid⁽⁵⁾ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีหลักฐานที่สนับสนุนการให้ยาติดต่อกันเป็นเวลามากกว่า 1 ปี⁽⁶⁾ ส่วนผู้ป่วย multiple myeloma ยากลุ่ม bisphosphonates ช่วยลดการหักของกระดูกสันหลังแต่ไม่ได้ลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย และไม่มียาตัวใดตัวหนึ่งในกลุ่มที่มีประสิทธิภาพเหนือไปกว่ากัน⁽⁷⁾

สำหรับโรคมะเร็งต่อมลูกหมากที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยฮอร์โมน ยา bisphosphonates ไม่มีผลต่อ disease progression และอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย⁽⁸⁾ และไม่ควรใช้ bisphosphonates ในการรักษาอาการปวดกระดูกสันหลังเนื่องจากภาวะแทรกซ้อนของโรคมะเร็งนอกเหนือไปจาก multiple myeloma และมะเร็งเต้านม⁽⁹⁾

References:

1. Horwitz MJ. Hypercalcemia of malignancy [online]. 2012 [updated 2012 27 Jun; cited 2012 23 Aug]; Available from: <http://www.uptodate.com/contents/hypercalcemia-of-malignancy>.
2. Micromedex® Healthcare Series, Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Vol. 153 expires 9/2012).
3. Selvaggi G, Scagliotti GV. Management of bone metastases in cancer: A review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;56(365-78).
4. Chansky HA, Eady J, Gellman H, Talavera F. Metastatic bone disease [online]. 2012 [updated 2012 7 Aug; cited 2012 14 Sep]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1253331-overview#aw2aab6b2b4>.
5. Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler MR. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005, Issue 3. Art. No.;CD003474. DOI:10.1002/14651858.CD003474.pub2.
6. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, Biermann JS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *American Society of Clinical Oncology*; 2011.
7. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, Clark OAC, Miladinovic B, Glasmacher A, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010, Issue 3. Art. No.;CD003188. DOI:10.1002/14651858.CD003188.pub2.
8. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt TJ, Mason M. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006, Issue 4. Art. No.;CD006250. DOI:10.1002/14651858.CD006250.
9. National Collaborating Centre for Cancer. *Metastatic spinal cord compression: Diagnosis and management of patients at risk of or with metastatic spinal cord compression*. Cardiff: TJ International; 2008.