

Ixabepilone

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไข / เหตุผล
1	Capecitabine	tab	<p>บัญชี เงื่อนไข</p> <p>1. ใช้สำหรับ advanced breast cancer โดยใช้เป็น second หรือ third -line drug หลังการใช้ anthracycline และ/หรือ taxane มาแล้ว</p> <p>2. ใช้เป็น single agent ใน adjuvant therapy สำหรับ colon cancer ในกรณีที่มีสถานะไม่เหมาะสมที่จะใช้ยาฉีด คือ ไม่สามารถทนต่อการรักษาด้วย 5-FU + Leucovorin</p>
2	Ixabepilone	Sterile powdr 15 mg	<p>ไม่เลือก เหตุผล ในมะเร็งเต้านม ผลการศึกษาทั้ง 2 การศึกษา มีเพียง response rate และ Progression-free Survival ที่เพิ่มขึ้นแต่ไม่มาก (1.6 - 2.0 เดือน) และไม่มี overall survival เพิ่มขึ้น ในขณะที่มีค่าใช้จ่ายสูงขึ้น</p>

1. ข้อมูลโดยสรุป

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งชนิดที่พบบ่อยที่สุด ในประเทศพบผู้ป่วยปีละประมาณ 12,566 รายและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตจากโรคมะเร็งอันดับที่ 5 (4,427 ราย) รองจากมะเร็งตับ มะเร็งปอด มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งลำไส้ใหญ่ และไส้ตรง⁽¹⁾ ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการผ่าตัดและให้ยาเคมีบำบัดไปแล้ว โดยขณะนั้นไม่มีโรคลุกลามไปที่ต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้ (axillary node) มีอัตราการกลับเป็นซ้ำภายใน 10 ปีต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีโรคลุกลามไปที่ต่อมน้ำเหลืองใต้รักแร้ (ร้อยละ 25 – 30 เทียบกับ ร้อยละ 60 - 70)⁽²⁾

การรักษามะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำ สามารถใช้ได้ทั้งยาเคมีบำบัด ฮอริโมนบำบัด หรือ monoclonal antibody (เช่น trastuzumab) การเลือกให้ยาขึ้นอยู่กับปัจจัยที่เกี่ยวข้อง เช่น มีตัวรับฮอริโมนเอสโตรเจนหรือโปรเจสโตโรนหรือไม่ การแสดงออกของ HER2/neu oncogene⁽²⁾

ยา ixabepilone เป็นยาต้านมะเร็งที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ microtubule จึงยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์และเป็นผลให้เซลล์ตายในที่สุด ขนาดยาที่ใช้คือ 40 mg/m² ต่อรอบการรักษา 3 สัปดาห์ ซึ่งอาจให้ร่วมกับ capecitabine ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายที่ดื้อต่อ anthracyclines หรือ taxanes และอาจให้เป็นยาเดี่ยวในกรณีที่ดื้อยาทั้งสองแล้วยังดื้อต่อ capecitabine⁽³⁾

ในด้านประสิทธิภาพ มีข้อมูลการศึกษาทดลองเปรียบเทียบการให้ capecitabine เดี่ยวกับการให้ capecitabine ร่วมกับ ixabepilone พบว่า กลุ่มที่ได้รับยาสูตรรวมมี progression free survival มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาเดี่ยว แต่ความแตกต่างดังกล่าวเป็นระยะเวลาเพียงเล็กน้อย (1.6 – 2 เดือน) และ overall survival ไม่ต่างกัน⁽⁴⁻⁶⁾ ในขณะที่ค่าใช้จ่ายต่อการรักษาเพิ่มขึ้นรอบละประมาณ 77,000 บาท (ดู ตารางที่ 3)

คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาขาโรคมะเร็ง โลหิตวิทยา และรังสีรักษา พิจารณาแล้วเห็นว่า ประโยชน์ที่ได้เพิ่มจากยานั้นเล็กน้อย แต่เพิ่มค่าใช้จ่ายสูงมาก จึงไม่เลือกยานี้ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ และคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติเห็นชอบต่อมติดังกล่าว

2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

Ixabepilone เป็นยาที่ภาคเอกชนเสนอเพื่อให้พิจารณาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติในเดือนมิถุนายน ๒๕๕๖

- ใช้ร่วมกับ capecitabine ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจายหรือลุกลามเฉพาะที่ ซึ่งต้องต่อการรักษาด้วยยากลุ่ม anthracycline และ taxane หรือผู้ป่วยมะเร็งที่ดื้อต่อ taxane และผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ anthracycline รักษาต่อไป
- ใช้เป็นยาเดี่ยว (monotherapy) สำหรับรักษามะเร็งเต้านมที่มีการแพร่กระจาย หรือลุกลามเฉพาะที่ในผู้ป่วยมะเร็งที่ดื้อต่อการรักษาด้วย anthracycline, taxane และ capecitabine

ในการจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณา คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาได้ให้ความสำคัญและตระหนักในการสรุปข้อมูลจากการศึกษาทดลองทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง และในการเรียบเรียงหลักฐานเชิงประจักษ์ฝ่ายเลขานุการฯ ได้สืบค้นข้อมูลเพิ่มเติมในส่วนของโรค แนวทางการรักษา คุณลักษณะของยา ความปลอดภัย และราคา

3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

3.1. ปัญหาด้านสุขภาพและวิธีการรักษาที่ใช้ในปัจจุบัน (Health problem and current use of technology)

มะเร็งเต้านมเป็นมะเร็งที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มมะเร็งสตรี โดยในปี ๒๐๐๘ มีผู้ป่วยใหม่ทั่วโลกประมาณปีละ 1.38 ล้านราย และเป็นมะเร็งที่พบบ่อยในอันดับที่สอง (ประมาณ 10.9% ของโรคมะเร็งทั้งหมด) อัตราอุบัติการณ์โดยเฉลี่ย 19.3 – 89.7 ต่อแสนประชากร ซึ่งพบอัตราที่สูงในกลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้ว (>80 ต่อแสนประชากร) และพบในอัตราที่ต่ำกว่าในกลุ่มประเทศกำลังพัฒนา (<40 ต่อแสนประชากร) ส่วนอัตราการเสียชีวิตประมาณ 6-9 ต่อแสนประชากร ซึ่งพบอัตราการเสียชีวิตที่สูงในกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนา และต่ำกว่าในกลุ่มประเทศที่พัฒนาแล้ว⁽¹⁾

สำหรับประเทศไทยมีอัตราอุบัติการณ์ 12,566 ราย และอัตราการเสียชีวิต 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).

Thailand, Incidence 12566, Mortality 4427

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งเต้านมเกี่ยวข้องกับการพยากรณ์โรคที่แย่ของเนื้องอกปฐมภูมิ ได้แก่ มีตัวรับเอสโตรเจนเป็นลบ มีเนื้องอกปฐมภูมิขนาดใหญ่กว่า 3 cm และโรคลามไปต่อมน้ำเหลืองได้รั้งแล้ว โดยผู้ป่วยมีโอกาสกลับเป็นซ้ำภายใน 10 ปีหลังจากได้รับ adjuvant chemotherapy ประมาณ 60% - 70% ในผู้ป่วยที่มีโรคลามไปต่อมน้ำเหลือง และประมาณ 25% - 30% ต่อปีในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคลามไปต่อมน้ำเหลือง⁽²⁾

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]

ตัวเลือกการรักษาด้วยฮอร์โมน แนวทางแรกที่มีประโยชน์ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ได้แก่ Anti-oestrogens (tamoxifen) หรือ progestins ยากลุ่ม aromatase inhibitors ในหญิงที่หมดประจำเดือน หรือ tamoxifen สำหรับแนวทางที่สอง (2nd-line therapy) ได้แก่ ยาในกลุ่ม aromatase inhibitors⁽²⁾

FIRST LINE HORMONAL TREATMENT

Beneficial

Anti-oestrogens (tamoxifen) or progestins as first-line treatment (no significant difference in survival compared with non-taxane combination chemotherapy, so may be preferable in women with oestrogen receptor-positive disease). 6

Selective aromatase inhibitors as first-line treatment in postmenopausal women (at least as effective as tamoxifen in delaying disease progression) 6

Tamoxifen as first-line treatment in oestrogen receptor positive women 4

SECOND-LINE HORMONAL TREATMENT

Beneficial

Selective aromatase inhibitors as second-line treatment in postmenopausal women (no significant difference in time to progression compared with anti-oestrogens) 9

ยาเคมีบำบัดที่ใช้เป็นแนวทางแรกในการรักษา มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย ได้แก่ ยาสูตร CMF ยาสูตรเคมีบำบัดร่วมกับ trastuzumab ส่วนแนวทางที่สองในการรักษาและเป็นไปในทางมีประโยชน์ในการรักษา คือ ยาสูตรร่วม taxane⁽²⁾

FIRST-LINE CHEMOTHERAPY

Beneficial

Classical non-taxane combination chemotherapy (CMF) increases response rates and survival compared with modified CMF; anthracycline-based non-taxane combination chemotherapy regimens (CAF) containing doxorubicin delay progression, increase response rates and survival compared with non-anthracycline-based regimens 11

FIRST-LINE CHEMOTHERAPY PLUS MONOCLONAL ANTIBODY

Beneficial

Chemotherapy plus trastuzumab for first-line treatment in women with overexpressed *HER2/neu* oncogene 18

SECOND-LINE CHEMOTHERAPY

Likely to be beneficial

Taxane-based combination chemotherapy for secondline treatment (increases response rate in women with anthracycline-resistant disease compared with non-taxane combination chemotherapy) 21

3.2. คุณลักษณะของยาที่เสนอ (*Description and technical characteristics of the technology*)

Ixabepilone มีโครงสร้างคล้ายกับ epothilone ซึ่งใช้รักษามะเร็งเต้านมระยะก้าวหน้าหรือระยะแพร่กระจาย โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ microtubule จึงยับยั้งการแบ่งเซลล์ใน mitotic phase และเป็นผลให้เซลล์ตาย⁽³⁾ ยานี้เป็นยาเดี่ยวในผู้ป่วยที่ดื้อต่อยากลุ่ม anthracyclines, taxanes, capecitabine หรือไม่สามารถใช้ยากลุ่มดังกล่าวได้ ขนาดยาที่ใช้คือ 40 mg/m² (สูงสุด 88 mg/m²) โดยหยดเข้าทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 3 ชั่วโมง ทุก 3 สัปดาห์ สามารถเจือจางในสารละลายเช่น Lactated Ringer's solution ให้กลายเป็นสารละลายยาเข้มข้น 200 – 600 mcg/mL และขนาดยาสามารถปรับได้ตามความเป็นพิษที่เกิดขึ้น⁽⁷⁾

◆ 4.4 Mechanism of Action/Pharmacology

■ A) Mechanism of Action

1) Ixabepilone, an epothilone B analog, is an antimicrotubule agent. Ixabepilone inhibits microtubules, halting cell division in the mitotic phase and resulting in subsequent cell death. Ixabepilone stabilizes the microtubules by directly binding to the beta-tubulin subunits (alpha-beta-II and alpha-beta-III). Epothilones are isolated from the myxobacterium, *Sorangium cellulosum* (Prod Info IXEMPRA(R)Kit IV injection, 2011).

◆ Uses and Administration

- Ixabepilone is an analogue of the epothilone compound patupilone (Ref.) that is used for the treatment of patients with metastatic or locally advanced breast cancer. It is given as monotherapy in those whose tumours are resistant or refractory to anthracyclines, taxanes, and capecitabine. Ixabepilone is also used with capecitabine in those whose tumours are resistant to anthracycline and taxanes, or in those with cancer resistant to taxanes, and for whom further anthracycline therapy is contra-indicated.
- The recommended dose of ixabepilone is 40mg/m² (to a maximum of 88mg) given by intravenous infusion over 3 hours every 3 weeks. Ixabepilone is diluted with a suitable infusion fluid (pH 6 to 9), such as lactated Ringer's solution, to a final concentration of 200 to 600micrograms/mL before infusion.

- Doses are adjusted for toxicity. If moderate or severe neuropathy, or any severe toxicity (other than neuropathy) occurs, the dose should be decreased by 20%. If severe neuropathy lasts 7 days or more, or any disabling toxicity occurs, therapy should be stopped. If the neutrophil count falls below 500cells/mm(3) for 7 days or more, if platelets fall below 25000cells/mm(3) (or below 50000cells/mm(3) with bleeding), or if febrile neutropenia occurs, the dose should be decreased by 20%. If toxicities recur, an additional 20% dose reduction should be made. Patients should not begin a new cycle of treatment unless the neutrophil count is at least 1500cells/mm(3), the platelet count is at least 100000cells/mm(3), and non-haematological toxicities have improved to grade 1 (mild) or resolved.

3.3. ความปลอดภัย (Safety)⁽⁷⁾

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จาก ixabepilone ได้แก่ peripheral neuropathy การกดไขกระดูก ทำให้เกิด neutropenia หรือ febrile neutropenia และอาจถึงแก่ชีวิตได้ ยานี้ผสมใน polyoxyl castor oil ผู้ที่แพ้ส่วนประกอบดังกล่าวควรหลีกเลี่ยง และควรได้รับ premedication

อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ ได้แก่ ความดันเลือดต่ำ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หัวใจเต้นเสียจังหวะ หัวใจห้องล่างทำงานผิดปกติ กล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ เป็นต้น ยานี้มีข้อควรระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหัวใจ และให้หยุดยาหากมีอาการโรคหัวใจ ส่วนผลต่อทางเดินหายใจได้แก่ หายใจลำบาก ไอ pneumonitis ปอดบวม น้ำ การหายใจล้มเหลว อาการไม่พึงประสงค์ต่อดับ เพ็มนไทม์ดับ ดีซ่าน ตับล้มเหลวเฉียบพลัน และไตวายเฉียบพลัน

อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ได้แก่ การรบกวนทางเดินอาหาร เบื่ออาหาร ปวดกล้ามเนื้อ ปวดข้อ ล้า ผมร่วง นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ การรับรสผิดปกติ เวียนศีรษะ น้ำตาไหลมากขึ้น ร้อนผ่าว เล็บผิดปกติ ผิวหนังผิดปกติ เช่น ผื่นชนิดต่างๆ renal calculi รบกวนสมดุลอิเล็กโทรไลต์ การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ ปริมาณผิดปกติ หมดสติ ล้มเลือดอุดตันหรือเลือดออก vasculitis

♦ Adverse Effects, Treatment, and Precautions

- For general discussions see Antineoplastics, [Ref.](#), [Ref.](#), and [Ref.](#).
- Peripheral neuropathy is common with ixabepilone, but is generally reversible. Dose reduction, or delaying or stopping treatment may be necessary (see Uses and Administration, [Ref.](#)). Dose-dependent myelosuppression can occur, manifested mainly as neutropenia; febrile neutropenia and fatalities have been reported. Frequent blood counts are recommended. Ixabepilone is formulated in polyoxyl castor oil and should be avoided in patients hypersensitive to this substance; patients should be premedicated with a histamine H(1)-and histamine H(2)-antagonist about 1 hour before infusion. Therapy should be stopped if a hypersensitivity reaction occurs, and symptomatic treatment given. Subsequent cycles may be given with additional corticosteroid therapy, and extension of the infusion time should be considered.
- Cardiac adverse effects such as hypotension, myocardial ischaemia, myocardial infarction, arrhythmias, ventricular dysfunction, and cardiomyopathy have been reported. Caution is advised in patients with a history of cardiac disease and therapy may need to be stopped if cardiac effects occur. Effects on the respiratory system include dyspnoea, cough, pneumonitis, pulmonary oedema, and respiratory failure. Increases in hepatic enzymes, jaundice, and acute hepatic failure have occurred, as has renal failure.
- Other adverse effects include gastrointestinal disturbances, anorexia, myalgia, arthralgia, fatigue, alopecia, insomnia, headache, taste disorders, dizziness, increased lachrymation, hot flushes, nail disorders, skin disorders including rashes, erythema multiforme, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, pruritus, and

skin exfoliation or hyperpigmentation, renal calculi, electrolyte disturbances, coagulopathy, cognitive disorders, syncope, thrombotic or haemorrhagic events, and vasculitis.

(Last reviewed: 2010-08-20; last modified: 2010-04-06)

3.4. ประสิทธิภาพ (Effectiveness)

3.4.1. Micromedex

ตารางที่ 1 การประเมินยาในการรักษามะเร็งรังไข่โดย Micromedex 2012⁽³⁾

Indications	Evaluation	Ixabepilone	Capecitabine
Breast cancer, Locally advanced or metastatic, as monotherapy in patients whose tumors are resistant or refractory to anthracyclines, taxanes, and capecitabine	US FDA approval	Yes	-
	Efficacy	F	-
	Recommendation	IIb	-
	Strength of evidence	B	-
Breast cancer, Locally advanced or metastatic, in combination with capecitabine in patients who are taxane- or anthracycline-resistant, or taxane-resistant with a contraindication to anthracyclines	US FDA approval	Yes	-
	Efficacy	F	-
	Recommendation	IIa	-
	Strength of evidence	B	-
Metastatic breast cancer, HER2 overexpression, in combination with trastuzumab	US FDA approval	-	No
	Efficacy	-	F
	Recommendation	-	IIb
	Strength of evidence	-	B
Metastatic breast cancer, In combination with bevacizumab in patients previously treated with an anthracycline and a taxane	US FDA approval	-	No
	Efficacy	-	F
	Recommendation	-	IIb
	Strength of evidence	-	B
Metastatic breast cancer, In combination with docetaxel after failure of prior anthracycline-containing regimens	US FDA approval	-	Yes
	Efficacy	-	F
	Recommendation	-	IIa
	Strength of evidence	-	B
Metastatic breast cancer, Monotherapy, when resistant to paclitaxel/anthracycline-containing regimens or resistant to paclitaxel and not a candidate for further anthracycline therapy	US FDA approval	-	Yes
	Efficacy	-	F
	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 indeterminant ซึ่ง I = การให้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการให้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการให้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การให้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminant = 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

3.4.2.NICE guidance⁽⁸⁾

จากการสืบค้นฐานข้อมูลของ NICE ด้วยคำสำคัญ ixabepilone เมื่อวันที่ 20 ธันวาคม 2555 พบ 1 ผลลัพธ์ อย่างไรก็ตาม การจัดทำ guidelines ที่เกี่ยวข้องถูกหยุดไว้ (suspend)

3.4.3.Cochrane Library⁽⁹⁾

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Cochrane Library ด้วยคำสำคัญ ixabepilone เมื่อวันที่ 20 ธันวาคม 2555 ไม่พบข้อมูล

3.4.4.ESMO guidelines

กล่าวถึง ixabepilone ว่า “Ixabepilone (not approved by EMA)”⁽¹⁰⁾

เมื่อเข้าไปสืบค้นใน European Medicine Agency พบว่า สาเหตุที่คณะกรรมการยา (The Committee for Medicinal Products for Human Use: CHMP) ไม่อนุมัติยา ixabepilone⁽¹¹⁾ มีเหตุผลดังนี้

Risk-benefit assessment

An effect of combination therapy with ixabepilone and capecitabine in patients with MBC, previously exposed to anthracycline and taxane therapies, was observed compared with capecitabine alone in two large phase III studies. However, the prolongation of median PFS of less than 2 months and hazard ratios of 0.75-0.79 was considered as modest by the CHMP. An effect on OS was observed, but the results were not statistically significant in the primary efficacy analysis. Treatment associated toxicity caused high treatment discontinuation rates and a high frequency of Grade 3-4 neutropenia was observed. Febrile neutropenia occurred in 5.1% and 7% of the patients treated with ixabepilone and capecitabine in the combination arm of the phase III studies. In monotherapy studies febrile neutropenia occurred in 1-5% of the patients. Peripheral neuropathy was the main non-hematologic toxicity associated with ixabepilone, occurring in 64-67% of the patients across studies. Grade 3-4 events, i.e. neuropathy interfering with daily activities, were reported in 23/24% in combination studies (CA163046/ CA163048) and 13% in the pivotal monotherapy (CA163081) study. The neuropathy was primarily sensory, cumulative and generally reversible. However, the CHMP had concerns about the benefit-risk profile of ixabepilone combination treatment and convened a Scientific Advisory Group meeting to provide advice on the list of questions raised by the CHMP.

The applicant attended an oral explanation at the CHMP. In its presentation, the applicant presented a number of arguments about the benefit risk of the combination of ixabepilone and capecitabine in the applied indication. The applicant argued that relevant and consistent efficacy had been shown in large randomised trials, that the safety profile was predictable and similar to other chemotherapeutic regimens. Concerning the peripheral neuropathy, despite pre-existing neuropathies, according to the applicant the rate of neuropathy was similar to that of other chemotherapeutic regimens and that the studies presented consistently demonstrated rapid resolution of drug-induced neuropathy (~ 6 weeks). According to the applicant, no clinically meaningful changes quality of life (QoL) occurred over time within each treatment arm, and that QoL was maintained during treatment with the combination. The applicant also submitted a further analysis to highlight the large unmet medical need in patients with estrogen receptor negative, progesterone receptor negative, and HER2-negative tumours, which represented 20% of the studied population, and highlighted the convincing efficacy results of the analyses in these subpopulations, whilst the neuropathy was considered to be sensory, manageable, and reversible as for the whole studied population.

Following the recommendations of the scientific advisory group and the oral explanation from the applicant, and the additional argumentation submitted by the applicant, the CHMP maintained the view that the modest benefit demonstrated

in terms of prolonged progression-free survival and trends towards improved overall survival was not of sufficient magnitude to outweigh documented toxicity.

A minority of CHMP members disagreed. Their minority view was that significant improvement in PFS and ORR with the addition of ixabepilone to capecitabine, and trend in the direction of an improvement in OS, indicated significant benefit in these heavily pretreated patients. Some of the responses were long-lasting. According to this view, neurotoxicity is not an uncommon toxicity in the metastatic solid tumour setting and is adequately managed for a number of agents through rules for treatment discontinuation, dose reductions etc. when encountering these symptoms. The applicant conducted a very thorough assessment of the neurotoxicity and established that the neurotoxicity observed for the combination of ixabepilone and capecitabine was manageable and reversible and that it had no clinically significant impact on QoL. According to this minority view, the data presented indicated a positive benefit-risk profile in the proposed indication.

Recommendation

Based on the CHMP review of data on quality, safety and efficacy, the CHMP considered by majority decision that the risk-benefit balance of Ixempria in the treatment of locally advanced or metastatic breast cancer after failure of cytotoxic chemotherapy in combination with capecitabine in patients failing prior therapy with a taxane and an anthracycline or for whom further anthracycline therapy is not indicated, was unfavourable and therefore did not recommend the granting of the marketing authorisation.

ข้อมูลสรุปการศึกษาทางคลินิกจากคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ เห็นได้ว่า แม้มีความแตกต่างในด้าน progression free survival ของกลุ่มที่ได้รับยา ixabepilone ร่วมด้วย แต่ความแตกต่างดังกล่าวเป็นระยะเวลาเพียงเล็กน้อย (1.6 – 2 เดือน) ในขณะที่ overall survival ไม่ต่างกัน

ตารางที่ 2 Two Phase III randomized trials of ixabepilone plus capecitabine VS capecitabine for metastatic breast cancer

Authors	No. of Patients	%RR			PFS (mo)			OS (mo)		
		I + C	C	p - value	I + C	C	p - value	I + C	C	p - value
Thomas ⁽⁴⁾	752	35	14	< 0.0001	5.8	4.2	0.0003			
Hortobagyi ⁽⁵⁾								12.9	11.1	0.19
Sparano ⁽⁶⁾	1221	43	29	< 0.0001	6.2	4.2	0.0005	16.4	15.6	0.116

3.5. ค่าใช้จ่ายด้านยาและการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ (Costs and economic evaluation)

ตารางที่ 3 ราคาและค่าใช้จ่ายด้านยา ixabepilone ในมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย^(3, 12)

ชื่อยา	รูปแบบ	ราคา (บาท)	ขนาดยาที่ใช้	การคำนวณค่ายาต่อรอบการรักษา	ค่ายาต่อรอบการรักษา
Ixabepilone	Sterile powder 15 mg/vial	19,260	3-wk cycle: 40 mg/m ² IV drip > 3 hr, day 1	((40 mg/m ² * 1.6 m ²) / (15 mg/vial)) * 19,260 ฿/vial [~ 4 vials]	77,040

หมายเหตุ ค่า body surface area (BSA) = 1.6 m²

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 20]; Available from: <http://globocan.iarc.fr/>.
2. Stebbing J, Ngan S. Breast cancer (metastatic). Clin Evid. 2010;09:811.
3. Micromedex® Healthcare Series, Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Vol. 154 expires 12/2012).
4. Thomas ES, Gomez HL, Li RK, Chung H-C, Fein LE, Chan VF, et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. J Clin Oncol. 2007;25(33):5210-7.
5. Hortobagyi GN, Gomez HL, Li RK, Chung H-C, Fein LE, Chan VF, et al. Analysis of overall survival from a phase III study of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with MBC resistant to anthracyclines and taxanes. Breast cancer Res Treat. 2010;122(2):409-18.
6. Sparano JA, Vrdoljak E, Rixe O, Xu B, Manikhas A, Medina C, et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. J Clin Oncol. 2010;28(20):3256-63.
7. Sweetman S (Ed). Martindale: the complete drug reference London: Pharmaceutical Press; 2011.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. National Institute for Health and Clinical Excellence [online]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2012 [updated 2012; cited 2012 Dec 20]; Available from: <http://www.nice.org.uk>.
9. The Cochrane Collaboration. The Cochrane Collaboration: Working together to provide the best evidence for health care [online]. Melbourne: The Cochrane Collaboration; 2012 [updated 2012 Dec 6; cited 2012 Dec 20]; Available from: <http://www.cochrane.org/>.
10. Cardoso F, Harbeck N, Fallowfield L, Kyriakides S, Senkus E, the ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2012;23(suppl 7):vii11–vii9.
11. European Medicines Agency. Withdrawal assessment report for Ixemptra (EMA/594033/2008). London: European Medicines Agency; 2009.
12. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข. ราคาขายและเวชภัณฑ์ [online]. นนทบุรี: ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข; 2012 [updated 2012; cited 2012 Dec 20]; Available from: http://dmsic.moph.go.th/price/price1_1.php?method=drug.