

ประวัติศาสตร์การพัฒนาสูตรตำรับยา Paclitaxel

พัชญา คชศิริพงศ์ วท.ม.(สุขภาพจิต)*, วาสิตา สุนทรเกษม**, พิชามณัฐ พงษ์พรหม**, เกศกมล เมทนีกรชัย***

บทคัดย่อ

Paclitaxel เป็นยาเคมีบำบัดที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย ทั้งในกรณีที่ใช้เป็นยาลำดับแรก และในกรณีที่กลับเป็นซ้ำ โดยสกัดมาจากเปลือกของต้น Pacific Yew (*Taxus brevifolia*) ในขั้นตอนการผลิตพบปัญหาตัวยาไม่ละลายน้ำ ไม่สามารถนำมาเตรียมเป็นยาฉีดได้ ดังนั้นจึงต้องมีการเพิ่มตัวทำละลายโดยใช้สารคลีโมฟอร์อีแอล (cremophor EL) เพื่อช่วยเพิ่มการละลายของยา ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดภาวะภูมิไวเกิน ต่อมา มีการพัฒนาสูตรตำรับของ paclitaxel เป็น nanoparticle albumin-bound paclitaxel (NAB-paclitaxel) ซึ่งเป็นการลดขนาดอนุภาคให้อยู่ในระดับนาโนเมตร เพื่อเพิ่มการละลายและนำไปจับกับอัลบูมินของมนุษย์ (human albumin) เพื่อป้องกันการเกาะกลุ่มของอนุภาค ผลจากหลายๆ งานวิจัยพบว่าการใช้ nab-paclitaxel มีประสิทธิภาพที่ดีกว่า paclitaxel รุ่นดั้งเดิมและสามารถลดอุบัติการณ์ของภาวะภูมิไวเกินได้ แต่พบอาการไม่พึงประสงค์บางอย่างเพิ่มขึ้น เช่น ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) และภาวะโลหิตจาง (anemia) ต่อมาในปี 2015 ได้มีการพัฒนาสูตรตำรับในรูปแบบ micellar paclitaxel โดยมีอนุภาคในขนาดนาโนเมตรเช่นเดียวกับ nab-paclitaxel แต่ใช้เทคโนโลยี XR-17[®] ซึ่งมีโครงสร้างเป็นอนุพันธ์ของวิตามิน A ผลการศึกษาพบว่า มีประสิทธิภาพที่ไม่ด้อยกว่า paclitaxel ดั้งเดิมและ NAB-paclitaxel หากแต่ในด้านอาการไม่พึงประสงค์ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมและติดตามอย่างใกล้ชิดหลังจากที่ยาออกสู่ตลาด

คำสำคัญ : สูตรตำรับ paclitaxel, NAB-paclitaxel, micellar paclitaxel

The Historical Review of Paclitaxel Formulation Development

Patchaya Kochsiripong M.Sc. (Mental Health)*, Wasita Suntreekasem**, Pichamon Pongprom**, Katekamon Methaneekomchai**

Abstract

Paclitaxel is a chemotherapy drug that is widely used as a first-line drug and in cases of recurrence cancer. It is extracted from bark of the Pacific Yew. In the production process, the problem is the hydrophobic properties, therefore; it could not be prepared as an injection. Cremophor EL must be added as a solvent to improve solubility that caused hypersensitivity reactions (HSRs). NAB-paclitaxel is a drug loaded nanoparticles which can improve the solubility of paclitaxel and then bound with human albumin to prevent aggregation. According to several studies, they concluded that nab-paclitaxel had better efficacy compared to standard paclitaxel and could reduce the incidence of HSRs but some adverse drug reactions might increase such as thrombocytopenia and anemia. Recently, new

* หมอวชิราภรณ์ศิริพรหมปฏิบัติทั่วไป วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต

* Division of General Pharmacy Practice, College of Pharmacy, Rangsit University

** นักศึกษาหลักสูตรเภสัชศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาการบริบาลทางเภสัชกรรม วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต

** Pharm.D. student (Pharmaceutical Care), College of Pharmacy, Rangsit University

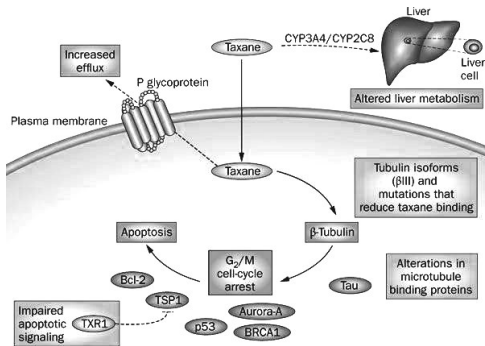
drug formula has been developed in 2015 as a nanoparticle drug delivery like NAB-paclitaxel but it combined with the new technology called XR-17[®], a mixture of two iso-forms of N-retinoyl-L-cysteic acid methyl ester sodium salt. The result manifested that micellar paclitaxel was not inferior to standard paclitaxel and NAB-paclitaxel in term of efficacy and cause of HSRs. Nevertheless, it should be focusing on other adverse drug reactions in post-marketing.

Keywords : paclitaxel, NAB-paclitaxel, micellar paclitaxel

บทนำ

Paclitaxel เป็นยาเคมีบำบัดที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย ทั้งการใช้เป็นยาลำดับแรก (first-line drug) และในกรณีที่มีการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งในหลาย ๆ ส่วนของร่างกาย ข้อบ่งชี้ที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา (United States Food and Drug Administration; U.S.FDA) ได้แก่ โรคมะเร็งคาโปซซาร์โคมา ที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อเอชไอวี (HIV-related Kaposi's sarcoma), โรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย (metastatic carcinoma of the breast), โรคมะเร็งรังไข่ระยะลุกลาม (advanced carcinoma of the ovary), โรคมะเร็งรังไข่ระยะแพร่กระจาย (metastatic carcinoma of the ovary) และโรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็ก (non-small cell lung carcinoma) ขนาดที่ใช้ในการรักษาขึ้นอยู่กับสถานะโรค ส่วนใหญ่อยู่ที่ประมาณ 175 mg/m² และจำเป็นต้องให้มีการให้ยานำ (premedication) ก่อนให้ยา paclitaxel อย่างน้อย 30 นาที เพื่อป้องกันภาวะภูมิไวเกิน ยานำที่ใช้ประกอบด้วย dexamethasone, diphenhydramine (หรือ chlorpheniramine) และ ranitidine

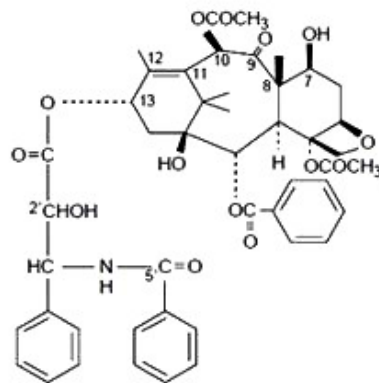
Paclitaxel เป็นยาเคมีบำบัดในกลุ่ม taxanes ในระยะแรก ได้มาจากการสกัดจากเปลือกของต้น Pacific Yew ซึ่งมีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Taxus brevifolia*¹ จัดเป็นยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเส้นใยไมโครทิวบูลที่ใช้ในการแบ่งตัวของเซลล์ (antimicrotubule agents) โดยการจับกับบีตา-ซัพยูนิต (β-subunit) ของ ทิวบูลิน (tubulin) ในไมโครทิวบูล (microtubule) แล้วเพิ่มการเกิดพอลิเมอร์ (polymerization) ของทิวบูลินให้มีความเสถียรยิ่งขึ้น และยับยั้งขบวนการดีโพลาไรเซชัน (depolymerization) ส่งผลให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถขยายขนาดได้ จึงหยุดการเจริญเติบโต และตายลงในที่สุด² ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของ paclitaxel³

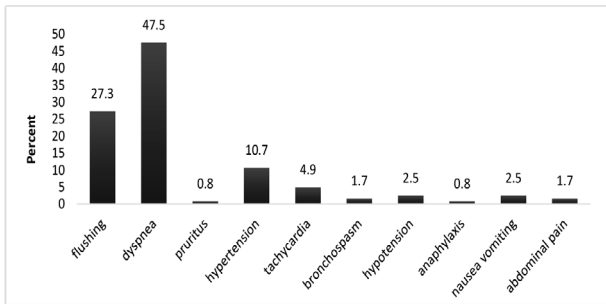
ปัญหาที่พบใน paclitaxel รุ่นดั้งเดิม

อุปสรรคสำคัญในระบบการผลิทยา คือ การสกัดสารจากพืชให้ปริมาณสารสำคัญไม่เพียงพอ และตัวยามีคุณสมบัติไม่ละลายน้ำ ดังโครงสร้างในรูปที่ 2 จึงมีการแก้ไขโดยการสังเคราะห์ตัวยาคจาก 10-deacetylbaccatin III และสารตั้งต้นอื่น ๆ นอกจากนี้ยังมีการเพิ่มตัวทำละลาย โดยใช้สารคลิโมฟอร์อีแอล และ dehydrated ethanol ในอัตราส่วน 1:1 เพื่อเพิ่มความสามารถในการละลาย¹

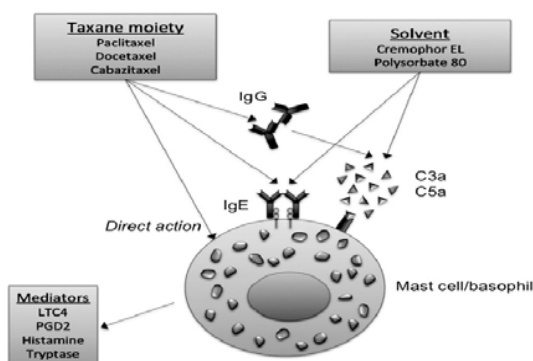


รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างทางเคมีของยา paclitaxel²

แม้ว่า paclitaxel จะเป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย และมีประสิทธิภาพที่ดี แต่ก็มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์หลายประการ เช่น ผลข้างเคียงต่อระบบประสาท การกดการทำงานของไขกระดูก ผมหงอก ผลข้างเคียงต่อการทำงานของหัวใจ และภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity reaction; HSR) ซึ่งเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด มีรายงานอุบัติการณ์มากถึงร้อยละ 41⁴ ในประเทศไทย จากการศึกษาค้นคว้าโดย Tangsaghasaksri R. และคณะ ที่โรงพยาบาลราชวิถี ในผู้ป่วยจำนวน 1,132 ราย คิดเป็นการได้รับยา paclitaxel ทั้งหมด 5,152 ครั้ง พบว่า ผู้ป่วยเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel คิดเป็นร้อยละ 4.24 โดยส่วนใหญ่มักเกิดอาการในครั้งแรกหรือครั้งที่สองของการได้รับยา เมื่อพิจารณาระดับความรุนแรงของอาการตามเกณฑ์ของ Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) v.4.03 พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเกิดอาการที่ความรุนแรงระดับ 2 โดยอาการและอาการแสดงที่พบ เช่น หายใจไม่สะดวก หน้าแดง ความดันโลหิตสูง และหัวใจเต้นเร็ว⁵ (รูปที่ 3)

รูปที่ 3 อาการและอาการแสดงของภาวะภูมิไวเกินจากยา paclitaxel⁵

ปัจจุบันสาเหตุของการเกิดภาวะภูมิไวเกินยังไม่ทราบแน่ชัด กลไกที่คาดว่าน่าจะเกี่ยวข้อง (รูปที่ 4)⁶ ได้แก่ 1) IgE-mediated mast-cell degranulation / Type I hypersensitivity เกิดจากตัวกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ให้สร้าง IgE โดย IgE จะจับกับตัวรับบนมาสต์เซลล์ (mast cell) เพื่อรอการกระตุ้นครั้ง ถัดไป เมื่อร่างกายได้รับยาซ้ำ ยาจะไปจับกับ IgE ที่จำเพาะบนมาสต์เซลล์ ทำให้มาสต์เซลล์แตก เกิดการหลั่งสารตัวกลางชนิดต่าง ๆ ที่เป็นสาเหตุของอาการแพ้ เช่น histamine, serotonin, prostaglandin และ thromboxane 2) Non IgE-mediated idiosyncratic mast-cell degranulation เกิดจากยาเหนี่ยวนำให้มีการหลั่งสารตัวกลาง โดยตรงโดยที่ไม่ผ่านระบบภูมิคุ้มกัน 3) Complement activation เกิดจากสารคลีโมฟอร์อีแอลกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ (complement) ในร่างกาย โดยความรุนแรงจะขึ้นกับความเข้มข้น โดยพบว่าที่ความเข้มข้น 2 µl/ml เป็นความเข้มข้นน้อยที่สุดที่สามารถกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ได้ นอกจากนี้ยังพบรายงานการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยาชนิดอื่นที่มีการใช้สารคลีโมฟอร์อีแอลเป็นตัวทำละลายด้วยเช่นเดียวกัน เช่น cyclosporin A, teniposide, diazepam และ propofol⁷

รูปที่ 4 กลไกการเกิดภาวะภูมิไวเกินของยา paclitaxel⁶

การพัฒนาสูตรตำรับ paclitaxel เป็น nanoparticle albumin-bound paclitaxel (NAB-paclitaxel)

เป้าหมายของการพัฒนาเนื่องจาก paclitaxel ละลายน้ำได้น้อย และมีรายงานการเกิดภาวะภูมิไวเกินที่คาดว่าอาจเกิดจากสารคลีโมฟอร์อีแอลที่ใช้เป็นตัวทำละลาย ด้วยเหตุนี้

จึงมีการพัฒนาสูตรตำรับในรูปแบบ NAB-paclitaxel ซึ่งเป็นสูตรตำรับชนิดไม่ใช้ตัวทำละลาย (solvent-free formulation) เพื่อหลีกเลี่ยงการใช้สารคลีโมฟอร์อีแอลในกระบวนการผลิต การพัฒนาเพื่อเพิ่มความสามารถในการละลาย ทำได้โดยการลดขนาดอนุภาคให้อยู่ในระดับนาโนเมตร เพื่อเพิ่มพื้นที่ผิว ซึ่งจะช่วยให้การละลายของยาได้ แต่การทำเป็นอนุภาคขนาดนาโนเมตรนั้น ทำให้ยากที่จะเกาะกลุ่มกันได้ง่ายขึ้น จึงแก้ปัญหาโดยการนำยาไปจับกับโปรตีนอัลบูมินของมนุษย์ ซึ่งเป็นพอลิเมอร์ชนิดลดแรงตึงผิว (surface-active polymer) ที่มีประจุ และมีคุณสมบัติทำให้อนุภาคเสถียรด้วยกลไกของเสถียรภาพแบบสเตอริก (steric stabilization) อัลบูมินจะไปดูดซับอยู่บนพื้นผิวอนุภาคของตัวยา และเกิดการสร้างเป็นเกราะหุ้ม ช่วยป้องกันการเกาะกลุ่มของอนุภาคเล็ก ๆ ได้ นอกจากนี้อนุภาคอัลบูมินยังเป็นกระสายยาที่เป็นวัสดุชีว (biocompatible excipient) จึงไม่ทำให้เกิดพิษต่อมนุษย์ และไม่ทำปฏิกิริยากับอุปกรณ์ให้ยาทางหลอดเลือดดำ (infusion set) เหมือนกับ paclitaxel รุ่นดั้งเดิม⁹ NAB-paclitaxel ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกาครั้งแรกในปี 2005 ขนาดที่ใช้ในการรักษา คือ 260 mg/m² หยอดทางหลอดเลือดดำนานกว่า 1 ชั่วโมงโดยไม่ต้องให้ยานำ

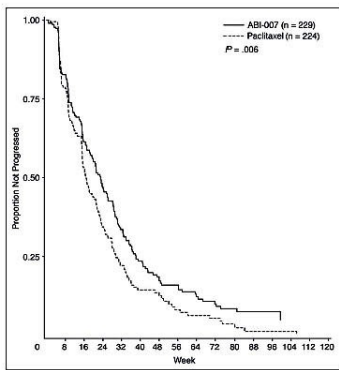
การศึกษาประสิทธิภาพและอาการไม่พึงประสงค์ของ NAB-paclitaxel เทียบกับ paclitaxel รุ่นดั้งเดิม

Gradishar W. และคณะ¹⁰ ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่าง polyethylated castor oil-based standard paclitaxel และ NAB-paclitaxel ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจายโดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับ NAB-paclitaxel 260 mg/m² กลุ่มที่ 2 ได้รับ paclitaxel 175 mg/m² ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ NAB-paclitaxel มีการตอบสนองต่อการรักษา (response rate) โดยรวมที่ดีกว่า paclitaxel รุ่นดั้งเดิม (33% และ 19%; $p=0.001$) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการแพร่กระจายของโรคมะเร็งไปยังอวัยวะภายในและกลุ่มผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี (รูปที่ 5)

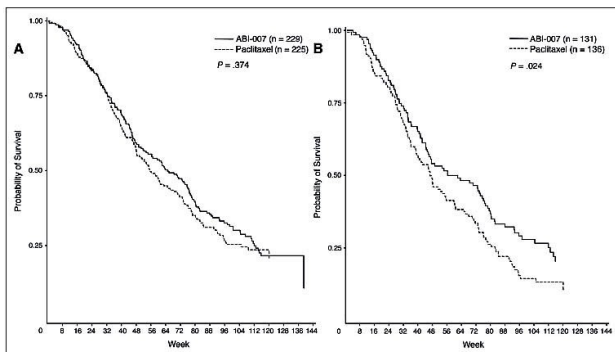
Response	ABI-007 (260 mg/m ²)			Standard Paclitaxel (175 mg/m ²)			P
	No. of Patients/Total No. of Patients	%	95% CI (%)	No. of Patients/Total No. of Patients	%	95% CI (%)	
Complete and partial response	76/229	33	27.09 to 39.29	42/225	19	13.58 to 23.76	.001
All patients	41/97	42	32.44 to 52.10	24/99	27	17.75 to 36.19	.029
First-line therapy	35/132	27	18.98 to 34.05	19/136	13	7.54 to 18.93	.006
Second-line or greater therapy							
Prior anthracycline therapy	60/176	34	27.09 to 41.09	32/175	18	12.56 to 24.01	.002
Adjuvant and/or metastatic	31/115	27	18.95 to 35.07	19/130	14	7.91 to 19.78	.010
Metastatic only							
Dominant metastatic organ site	59/176	34	26.55 to 40.50	34/182	19	13.02 to 24.34	.002
Visceral	17/50	34	20.87 to 47.13	8/43	19	6.97 to 30.24	NS
Nonvisceral							
Age, years	69/199	34	27.59 to 40.76	39/193	19	13.16 to 24.15	<.001
< 65	8/30	27	10.84 to 42.49	6/32	19	5.23 to 32.27	NS
≥ 65							

รูปที่ 5 อัตราการตอบสนองต่อการรักษา ระหว่างยา NAB-paclitaxel และ paclitaxel รุ่นดั้งเดิม¹⁰

นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่ได้รับ NAB-paclitaxel มีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่โรคสงบ (time to tumor progressive; TTP) ยาวนานกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ paclitaxel รุ่นดั้งเดิม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (23.0 และ 16.9 สัปดาห์; $p=0.006$) (รูปที่ 6) และผู้ป่วยที่ได้รับยา NAB-paclitaxel มีแนวโน้มของระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม (overall survival; OS) ที่ยาวนานกว่ากลุ่ม paclitaxel แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 7ก) แต่สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีการใช้ยา NAB-paclitaxel เป็นยาทางเลือก รอง พบว่าผู้ป่วยมีระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมที่นานกว่า paclitaxel อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (56.4 และ 46.7 สัปดาห์; $p=0.024$)¹⁰ (รูปที่ 7ข)



รูปที่ 6 เปรียบเทียบระยะเวลาที่โรคสงบ ระหว่างการได้รับยา NAB-paclitaxel และ paclitaxel รุ่นดั้งเดิม¹⁰



รูปที่ 7 (ก) ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม (Overall survival; OS) ในผู้ป่วยทั้งหมด
(ข) ระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม ในผู้ป่วยที่ได้ใช้เป็นยาทางเลือก¹⁰

ในปี 2012 Socinski MA. และคณะ¹¹ ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ NAB-paclitaxel ร่วมกับ carboplatin และ solvent-based paclitaxel (sb-paclitaxel) ร่วมกับ carboplatin ในผู้ป่วย โรคมะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลาม (advanced non-small-cell lung cancer; NSCLC) โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยระยะ IIIb หรือ IV จำนวน 1,052 ราย แบ่งผู้ป่วยออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกได้รับ NAB-paclitaxel 100 mg/m² สัปดาห์ละครั้งร่วมกับ

carboplatin กลุ่มที่ 2 ได้รับ sb-paclitaxel 200 mg/m² ร่วมกับ carboplatin ผลการศึกษาสอดคล้องกับงานวิจัยของ William J. และคณะ โดยพบว่ากลุ่มที่ได้รับ NAB-paclitaxel มีการตอบสนองต่อการรักษาโดยรวม (overall response rate) มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ sb-paclitaxel อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (33% และ 25%; $p=0.005$) ดังแสดงในรูปที่ 8 และ มีระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวมเพิ่มขึ้นประมาณ 1 เดือนเมื่อกับ sb-paclitaxel

Response Rates	nab-PC			sb-PC			Response Rate Ratio*	95% CI	P†
	No.	%	95% CI	No.	%	95% CI			
	n = 521			n = 531					
Intent-to-treat									
Overall response	170	33	28.6 to 36.7	132	25	21.2 to 28.5	1.313	1.082 to 1.593	.005
Complete response	0	<1		1	<1				
Partial response	170	33		131	25				
Stable disease‡	104	20		128	24				
Progressive disease	82	16		94	16				
	n = 229			n = 221					
Squamous subset									
Overall response	94	41	34.7 to 47.4	54	24	18.8 to 30.1	1.680	1.271 to 2.221	<.001
	n = 292			n = 310					
Non-squamous subset									
Overall response	76	26	21.0 to 31.1	78	25	20.3 to 30.0	1.094	0.789 to 1.509	.908

NOTE: The Hommel procedure was used to adjust for the three comparisons related to tumor response (overall population and two histology subgroups).²² The treatment and histology interaction was based on logistic regression.
Abbreviations: nab-PC, 130-nm albumin-bound paclitaxel + carboplatin; sb-PC, solvent-based paclitaxel + carboplatin.
*95% CI for response rate ratio is calculated according to the asymptotic 95% CI of the relative risk of nab-PC to sb-PC.
†P values are based on the χ^2 test.
‡Stable disease was defined as ≥ 16 weeks.

รูปที่ 8 อัตราการตอบสนองต่อการรักษา (tumor response rate)¹¹

ต่อมาในปี 2018 Mahtani RL. และคณะ¹² เผยแพร่ผลการศึกษาวิจัยเรื่อง “Comparative effectiveness of early-line NAB-paclitaxel vs. paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a US community-based real-world analysis” ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ NAB-paclitaxel มีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาการรักษา (time to treatment discontinuation; TTD) และ ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาก่อนเริ่มการรักษาครั้งถัดไป (time to next treatment; TTNT) ที่ยาวนานกว่ากลุ่มที่ได้รับ paclitaxel อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) ในด้านอาการไม่พึงประสงค์ จากงานวิจัยทั้ง 3 เรื่องที่ได้กล่าวมาในข้างต้น ให้ผลการศึกษาที่ต่างกันเล็กน้อยดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 อาการไม่พึงประสงค์ของ NAB-paclitaxel เปรียบเทียบกับ paclitaxel ดั้งเดิม¹⁰⁻¹²

	NAB-paclitaxel พบ อุบัติการณ์ น้อยกว่า paclitaxel ดั้งเดิม	NAB-paclitaxel พบ อุบัติการณ์มากกว่า paclitaxel ดั้งเดิม
Gradishar W. et al (2005)	Neutropenia, grade 3-4 hypersensitivity	Neuropathy, nausea, diarrhea
Socinski MA. et al (2012)	grade 3-4 neutropenia, neuropathy, arthralgia, myalgia	Thrombocytopenia, anemia
Mahtani RL. et al (2018)	Anemia, neuropathy, diarrhea, pain	Neutropenia

จากการศึกษาที่กล่าวมาทั้งหมดข้างต้นพบว่า ประสิทธิภาพของ NAB-paclitaxel เป็นไปในทิศทางเดียวกัน นั่นคือมีประสิทธิภาพที่ดีกว่า paclitaxel ดั้งเดิม สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ยังไม่สามารถสรุปความแตกต่างได้อย่างชัดเจน แต่โดยภาพรวมพบว่าการใช้ NAB-paclitaxel มีแนวโน้มการเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า paclitaxel ดั้งเดิม โดยเฉพาะการเกิดภาวะภูมิไวเกิน อย่างไรก็ตามก็ยังคงพบว่ามีอาการไม่พึงประสงค์บางอย่างที่เพิ่มขึ้นคือ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำและภาวะโลหิตจาง

ในปี 2017 Maurer K. และคณะ¹³ ศึกษาความทนต่อ ยา NAB-paclitaxel ในผู้ป่วยโรคมะเร็งในระบบสืบพันธุ์เพศหญิงที่มีประวัติการเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยาในกลุ่ม taxanes มาก่อน กลุ่มตัวอย่างส่วนใหญ่ได้รับยาประมาณ 6 รอบและได้รับการให้ยานำคือ dexamethasone (10 mg IV) ในการให้ยา 3 รอบแรก ผลการศึกษาพบว่า แม้ผู้ป่วยจะเคยเกิดภาวะภูมิไวเกินจากยาในกลุ่ม taxanes มาก่อน แต่ไม่พบอุบัติการณ์ของภาวะภูมิไวเกินจากยา NAB-paclitaxel แต่อย่างใด

การศึกษาความคุ้มค่าของการให้ยา NAB-paclitaxel

แม้ว่า NAB-paclitaxel จะมีประสิทธิภาพที่ดีกว่า และมีรายงานการเกิดภาวะภูมิไวเกินที่น้อยกว่า paclitaxel ดั้งเดิม หากแต่ NAB-paclitaxel มีราคาขายที่สูงกว่า ในปี 2013 Lazzaro C. และคณะ¹³ วิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลเปรียบเทียบระหว่าง NAB-paclitaxel และ paclitaxel ดั้งเดิม ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย โดยแบ่งผู้ป่วยเป็นสองกลุ่ม กลุ่มแรกได้รับ NAB-paclitaxel 260 mg/m² และกลุ่มที่ 2 ได้รับ paclitaxel 175 mg/m² ซึ่งเป็นขนาดมาตรฐานที่ใช้ในการรักษา ผลการศึกษาพบว่า ค่าใช้จ่ายเฉลี่ยตลอดระยะเวลาการรักษา 5 ปี (รูปที่ 9) ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ NAB-paclitaxel มีมูลค่าสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ paclitaxel คิดเป็น 2,506 ยูโร หากพิจารณาในรายละเอียดจะพบว่า มูลค่ารวมในการบริหารยาเคมีบำบัด รวมค่าใช้จ่ายสำหรับการให้ยานำและการรักษาแบบประคับประคองหลังให้ยาเคมีบำบัด ในผู้ป่วยที่ได้รับ NAB-paclitaxel ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับ paclitaxel รุ่นดั้งเดิมร้อยละ 49 แต่ค่าใช้จ่ายจาก NAB-paclitaxel ในการรักษาจะสูงขึ้น เมื่อมีการดำเนินไปของของโรคเพิ่มขึ้น เมื่อคำนวณเป็นอัตราต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio; ICER) จะเท่ากับ 15,189 นั่นหมายความว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา NAB-paclitaxel จะต้องจ่ายเงินเพิ่ม 15,189 ยูโร เพื่อให้มีปีสุขภาวะเพิ่มขึ้น 1 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับช่วง ICER ที่ยอมรับได้ซึ่งกำหนดโดย Italian Health Economics Association ซึ่งมีค่า 25,000 ยูโร ถึง 40,000 ยูโร จึงสรุปได้ว่าการใช้ NAB-paclitaxel มีความ

คุ้มค่ากว่า paclitaxel ดั้งเดิม แต่ทั้งนี้การศึกษานี้เป็นการวิจัยในประเทศอิตาลี อาจไม่สามารถนำผลมาประกอบการพิจารณาคัดเลือกยาในประเทศไทยได้ เนื่องจากอาจมีราคาต้นทุน และบริบทที่แตกต่างกัน¹⁴

Cost item	Nab-paclitaxel	Conventional paclitaxel (%)	Difference*
Chemotherapy	5935 (40.75)	4170 (34.58)	1765 (70.42)
Chemotherapy administration, premedication, and postmedication	473 (3.25)	929 (7.70)	-455 (-18.17)
Assessment and support: patients receiving chemotherapy	1137 (7.81)	1043 (8.65)	94 (3.75)
Assessment and support: patients off treatment	766 (5.26)	485 (4.02)	281 (11.23)
Best supportive care following progression	4921 (33.79)	4139 (34.33)	782 (31.20)
End of life care	1153 (7.92)	1168 (9.68)	-14 (-0.58)
Adverse events	178 (1.22)	124 (1.03)	54 (2.14)
Total	14,564 (100.00)	12,058 (100.00)	2506 (100.00)
QALYs ^{b,c}	0.805	0.640	-
Incremental cost (ΔC)	2506	-	-
Incremental QALYs (ΔQALYs)	0.165	-	-
ICER (ΔC/ΔQALYs)	15,189 ^d	-	-

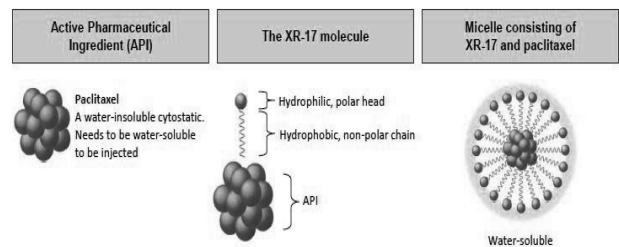
Notes: *Cost of nab-paclitaxel – cost of conventional paclitaxel; ^bProgression-free life years saved with nab-paclitaxel (conventional paclitaxel); 0.615 (0.481); ^cLife years saved with nab-paclitaxel (conventional paclitaxel); 1.439 (1.173); 95% CI ICER: €11,891–€28,415.

Abbreviations: QALYs, quality-adjusted life-years; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; CI, confidence interval.

รูปที่ 9 ค่าใช้จ่ายเฉลี่ยตลอดระยะเวลาการรักษา 5 ปี และการวิเคราะห์ที่ต้นทุนประสิทธิผล¹⁴

การพัฒนาสูตรตำรับยา paclitaxel ในรูปแบบ micellar paclitaxel

ในปี 2015 ได้มีการพัฒนาสูตรตำรับ paclitaxel เป็น micellar paclitaxel ซึ่งเป็นอนุภาคขนาดนาโนเมตรเช่นเดียวกับ NAB-paclitaxel โดยมีการใช้เทคโนโลยีที่ XR-17[®] ในการเตรียมตำรับ XR-17[®] molecule ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของวิตามิน A (รูปที่ 10) แทนการใช้อนุภาคอัลบูมิน โดยมีจุดกำเนิดครั้งแรกในประเทศรัสเซีย มีชื่อการค้าว่า Paclical[®] ต่อมาได้รับการรับรองให้ในยุโรป ในชื่อการค้า Apealea[®] ซอปลิงซ์ที่ได้รับการรับรอง ได้แก่ ใช้รักษาการกลับเป็นซ้ำครั้งแรกของโรคมะเร็งเยื่อหุ้มรังไข่ที่ตอบสนองต่อยาในกลุ่ม platinum (platinum-sensitive epithelial ovarian cancer) โรคมะเร็งในช่องท้องชนิดปฐมภูมิ (primary peritoneal cancer) และโรคมะเร็งท่อนำไข่ (fallopian tube cancer) ขนาดยา micellar paclitaxel ที่ใช้ในการรักษาโดยทั่วไปคือ 250 mg/m² หยดทางหลอดเลือดดำนานกว่า 1 ชั่วโมงโดยไม่จำเป็นต้องให้ยานำและตามด้วย carboplatin ทุก 3 สัปดาห์¹⁵

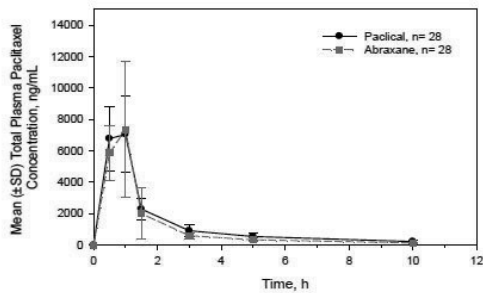


รูปที่ 10 องค์ประกอบของ micellar paclitaxel¹⁵

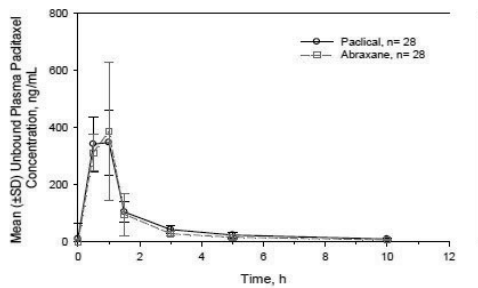
การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ micellar paclitaxel

จากรายงานการศึกษาโดย European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use⁹ พบว่า

เอนไซม์หลักที่ใช้ในการเมแทบอลิซึมยา micellar paclitaxel ได้แก่ CYP2C8 และ CYP3A4 ซึ่งไม่แตกต่างจาก paclitaxel รุ่นแรก การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ NAB-paclitaxel เปรียบเทียบกับ micellar paclitaxel แบบ cross-over design พบว่าค่าพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นของยากับเวลา (area under the concentration-time curve; AUC) ของ NAB-paclitaxel และ micellar paclitaxel ไม่แตกต่างกัน ทั้ง total plasma concentration และ unbound plasma concentration เป็นการยืนยันว่า XR-17[®] ไม่มีผลต่อการทำงานของ OATP1A2 และ OATP1B3 ซึ่งเป็นตัวพาในการนำยาเข้าสู่เซลล์ตับ⁹ ดังรูปที่ 11



(ก)



(ข)

รูปที่ 11 เปรียบเทียบระดับยาในเลือดของ NAB-paclitaxel และ micellar paclitaxel⁹

- (ก) Mean total plasma concentration,
- (ข) Mean unbound plasma concentration

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ micellar paclitaxel

ในปี 2015 มีการศึกษา randomized phase III study, non-inferiority test โดย Vergote I. และคณะ¹⁶ เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ micellar paclitaxel (Paclical[®]) เปรียบเทียบกับ paclitaxel ดั้งเดิม ในผู้ป่วยโรคมะเร็งเยื่อหุ้มรังไข่ชนิดกลับเป็นซ้ำ จำนวน 789 ราย สุ่มผู้ป่วยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับ micellar paclitaxel 250 mg/m² กลุ่มที่สองได้รับ paclitaxel 175 mg/m² ทั้งสองกลุ่มได้ร่วมกับ carboplatin AUC 5-6 ด้านระยะเวลาปลอดโรค กำหนดความเป็น non-inferiority เมื่อ upper confidence interval (CI) ของค่า hazard

ratio (HR) น้อยกว่า 1.2 ตาม RECIST criteria ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาปลอดโรคในผู้ป่วยที่ได้รับ Paclical[®] เมื่อเทียบกับ paclitaxel มีค่า HR=0.86 [95% CI 0.72 - 1.03] ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า micellar paclitaxel (Paclical[®]) มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า paclitaxel แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.094) (รูปที่ 12ก) ด้านระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม กำหนดความเป็น non-inferiority เมื่อ upper CI ของค่า HR น้อยกว่า 1.185 ผลการวิจัยพบว่าค่า HR=0.95 [95%CI 0.78 - 1.16] สรุปได้ว่า micellar paclitaxel มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า paclitaxel ในด้านอัตราการรอดชีวิต แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.620) (รูปที่ 12ข)

	Paclical N=311	Paclitaxel (Taxol) N=333
Median time to event - PFS, months (95% confidence interval)	10.3 (10.1;10.7)	10.1 (9.9;10.2)
Log rank p-value	0.0919	
PFS Hazard ratio (95% confidence interval)	0.86 (0.72;1.03)	
p-value	0.0938	
No. of events*	239 (77%)	270 (81%)
Censored**	72 (23%)	63 (19%)

(ก)

	Apelea N=311	Taxol N=333
Median time to event, months (95% confidence interval)	25.7 (22.9;28.1)	24.8 (21.7;27.1)
Log rank p-value	0.6196	
OS Hazard ratio (95% confidence interval)	0.95 (0.78; 1.16)	
p-value	0.6202	
No. of events	179 (57.6%)	206 (61.9%)
Censored	132 (42.4%)	127 (38.1%)

(ข)

รูปที่ 12 (ก) เปรียบเทียบระยะเวลาปลอดโรค (progression free survival)

(ข) เปรียบเทียบระยะเวลาการรอดชีวิตโดยรวม (Overall survival) ระหว่าง micellar paclitaxel และ paclitaxel¹⁶

การศึกษาอุบัติการณ์และระดับความรุนแรงของภาวะภูมิไวเกิน โดยกำหนดค่าความเป็น superiority เมื่อ upper CI น้อยกว่า 1 ผลการศึกษาสรุปได้ว่า การใช้ micellar paclitaxel

ไม่พบอุบัติการณ์และระดับความรุนแรงของภาวะภูมิไวเกินที่มากกว่าการใช้ paclitaxel ดั้งเดิม สำหรับอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ พบว่า micellar paclitaxel ทำให้เกิดอาการท้องเสีย อาเจียน อ่อนล้า ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ และอาการเจ็บปวดบริเวณที่หย่าได้มากกว่า paclitaxel รุ่นดั้งเดิม และเกิดในระดับความรุนแรงที่มากกว่า โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้ชัดเจนที่สุดคือภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดภาวะแทรกซ้อนที่มีอันตรายถึงชีวิต¹⁶ ข้อมูลความแตกต่างของทั้ง 3 ตำรับ สามารถสรุปได้ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ตารางเปรียบเทียบความแตกต่างของทั้ง 3 สูตรตำรับ

Product	Standard paclitaxel	NAB-paclitaxel	Micellar paclitaxel
Infusion solution	Emulsion	Colloidal suspension	Micellar solution
Excipient	Cremophor EL	Human albumin	XR-17 [®]
Dose	175 mg/m ²	260 mg/m ²	260 mg/m ²
Premedication	Yes	No	No
Infusion time	3-72 hours	1 hour	1 hour
Hypersensitivity	More	Less	Less

สรุป

จากการทบทวนวรรณกรรมจะเห็นได้ว่า NAB-paclitaxel เป็นอีกหนึ่งทางเลือกในการรักษามะเร็งที่มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า paclitaxel ดั้งเดิม อีกทั้งยังมีอุบัติการณ์ของภาวะภูมิไวเกินที่น้อยกว่า สำหรับยา micellar paclitaxel นั้นถึงแม้จะมีข้อมูลยืนยันถึงเภสัชจลนศาสตร์ และประสิทธิภาพที่ไม่ด้อยกว่ายา NAB-paclitaxel และ paclitaxel ดั้งเดิม หากแต่ในด้านอาการไม่พึงประสงค์ ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมและติดตามอย่างใกล้ชิดหลังออกสู่ตลาด

เอกสารอ้างอิง

- Joerger M. Treatment regimens of classical and newer taxanes. *Cancer chemotherapy and pharmacology* 2016;77:221-33.
- Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). *New England Journal of Medicine* 1995;332:1004-14.
- Bedard PL, Di Leo A, Piccart-Gebhart MJ. Taxanes: optimizing adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2010 Jan;7(1):22.
- Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. *Clinical journal of oncology nursing* 2010;14:E10.
- Tangsaghasakri R, Jainan P. Incidence of hypersensitivity reactions from paclitaxel. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2018;101:150.
- Picard M, Castells MC. Re-visiting hypersensitivity reactions to taxanes: a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2015;49:177-91.
- Gelderblom H, Verweij J, Nooter K, Sparreboom A. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation. *European journal of cancer* 2001;37:1590-8.
- Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. New York: McGraw-Hill; 2019.
- European Medicines Agency Evaluation of Medicines for Human Use. Assessment report for Abraxane [Internet]. 2008 [Cited 2019 Feb 13]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abraxane-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Gradishar W, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:7794-803.
- Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I, et al. Weekly NAB-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2055-62.
- Mahtani RL, Parisi M, Glück S, Ni Q, Park S, Pelletier C, et al. Comparative effectiveness of early-line NAB-paclitaxel vs. paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a US community-based real-world analysis. *Cancer management and research* 2018;10:249.

13. Maurer K, Michener C, Mahdi H, Rose PG. Universal tolerance of NAB-paclitaxel for gynecologic malignancies in patients with prior taxane hypersensitivity reactions. *Journal of gynecologic oncology* 2017;28.
 14. Lazzaro C, Bordonaro R, Cognetti F, Fabi A, De Placido S, Arpino G, et al. An Italian cost-effectiveness analysis of paclitaxel albumin (NAB-paclitaxel) versus conventional paclitaxel for metastatic breast cancer patients: the COSTANza study. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2013;5:125.
 15. Oasmia Pharmaceutical AB. Oasmia Pharmaceutical AB (NASDAQ: OASM) Corporate Presentation–Spring 2016 [internet]. 2016 [Cited 2019 Feb 28]. Available from: http://www.thelifesciencesreport.com/cs/user/download/co_file/4765/OasmiaCorporatePPTSpring2016.pdf
 16. Vergote I, Brize A, Lisyanskaya AS, Lichinitser M. Randomized phase III study comparing paclitaxel-carboplatin with paclitaxel-carboplatin in patients with recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33(suppl May 20 2015):5517.
-