

## Drug used in Peripheral Vascular Disease

(intermittent claudication & critical limb ischaemia)

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไข / เหตุผล
1	Cilostazol	tab 50 mg, tab 100 mg, powder 100 mg	ไม่เลือก เหตุผล 1) ในข้อบ่งใช้ intermittent claudication ไม่คุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ และมีทางเลือกอื่นที่ใช้ในการรักษาที่เหมาะสมกว่า เช่น กายภาพบำบัด การออกกำลังกายตามแพทย์สั่งอย่างเหมาะสม เป็นต้น 2) ในข้อบ่งใช้ critical limb ischaemia หลักฐานที่สนับสนุนด้านประสิทธิผลยังไม่ชัดเจน
2	Beraprost sodium	Film-coated tab 20 µg	ไม่เลือก เหตุผล ยานี้ไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่ามีประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วย intermittent claudication
3	Pentoxifylline	Film-coated tab 400 mg, SR tab 400 mg	ไม่เลือก เหตุผล เงื่อนไข intermittent claudication เช่นเดียวกับ cilostazol
4	Naftidrofuryl	cap 100 mg	ไม่เลือก naftidrofuryl เหตุผล ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญและคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญในการคัดเลือกยา สาขาโรคหัวใจและหลอดเลือด ยังไม่มีประสบการณ์การใช้ยา naftidrofuryl ในการรักษา intermittent claudication ในประเทศไทย

### 1. ข้อมูลโดยสรุป

#### 1.1. Intermittent claudication

ยาที่ใช้ใน peripheral arterial disease เป็นยาที่มีประสิทธิผลในผู้ป่วยที่มีอาการ intermittent claudication และมีความปลอดภัย<sup>(1)</sup> อย่างไรก็ตาม ผลลัพธ์ดังกล่าวคือระยะทางที่เดินได้มากขึ้นโดยไม่ปวดขา ทั้งนี้ ไม่ได้มีผลต่ออัตราการเสียชีวิตหรืออัตราการเกิดเหตุการณ์ของโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด แต่มีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย การศึกษาวิเคราะห์ประสิทธิผลในการใช้ต้นทุนของประเทศอังกฤษ พบว่า มีเพียง naftidrofuryl ที่ผ่านเกณฑ์ความคุ้มค่าของประเทศอังกฤษ (ใช้ราคาของยาสามัญในการคำนวณ) ในขณะที่ cilostazol และ pentoxifylline ไม่ผ่านเกณฑ์ความคุ้มค่า (threshold £20,000 per QALY gained)<sup>(2-4)</sup> ส่วนยา beraprost และ trifusal ยังไม่มีข้อมูลประเมินความคุ้มค่าในข้อบ่งใช้นี้ นอกจากนี้ ยังไม่พบผลการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในประเทศไทย

ในด้านการเบิกจ่าย สหราชอาณาจักร<sup>(5)</sup>และสกอตแลนด์<sup>(6)</sup>อนุมัติให้เบิกจ่ายเฉพาะ naftidrofuryl เท่านั้น ส่วนประเทศออสเตรเลีย<sup>(7)</sup>ไม่มีการเบิกจ่ายยากลุ่มนี้

## 1.2. Critical limb ischaemia

ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของการใช้ยา cilostazol ใน critical limb ischaemia มีจำกัด ขณะนี้ยังไม่ได้ อนุมัติในข้อบ่งใช้ทั้งในประเทศไทย<sup>(8)</sup> สหภาพยุโรป<sup>(9)</sup> และสหรัฐอเมริกา<sup>(10)</sup> (พิจารณาตามเกณฑ์ off-label indication ประกอบ) อย่างไรก็ตาม คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ มีความเห็นว่า การใช้ยา มีประโยชน์สำหรับผู้ป่วย ภาวะขาดเลือดวิกฤติ (critical limb ischemia) ที่ต้องตัดลิ้นใจทำผ่าตัดหลอดเลือดที่ขาหรือตัดขา การใช้ยา cilostazol อาจช่วยยืดระยะเวลาที่จะต้องผ่าตัดออกไป หรือหลีกเลี่ยงการเสียชีวิตหรือการเสียแขนขาได้ ทั้งนี้ จาก เอกสารที่ได้รับคำแนะนำผู้เชี่ยวชาญ มีความเห็นว่าควรให้ใช้ยาได้เป็นเวลา 6 เดือน

คณะอนุกรรมการฯ พิจารณาเอกสารหลักฐานที่เกี่ยวข้องแล้วให้ความเห็นว่า ข้อมูลสนับสนุนด้าน ประสิทธิภาพของยา cilostazol ในเงื่อนไข critical limb ischaemia ยังไม่ชัดเจน จึงมีมติไม่เลือก

## 2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

### 2.1. Intermittent claudication

ยากลุ่มนี้ เคยได้รับการพิจารณาในรอบปี 2551 – 2553 แต่ไม่เลือกเข้าบัญชียาด้วยเหตุผลในด้าน ประสิทธิภาพซึ่งยังไม่มี ความชัดเจนในผลลัพธ์ที่คาดหวัง (เช่น ระยะทางที่เดินได้มากขึ้นโดยไม่ปวดขา คุณภาพ ชีวิต หรืออัตราการเสียชีวิต เป็นต้น) ดังนั้น ในรอบการพิจารณาปี 2553 – 2555 ฝ่ายเลขานุการฯ จึงได้มุ่งเน้นไป ยังการสืบค้นข้อมูลด้านเศรษฐศาสตร์จากฐานข้อมูลต่างประเทศ ได้แก่ NICE guidance, Pubmed และบัญชียา ในต่างประเทศ (อังกฤษ สกอตแลนด์ ออสเตรเลีย)

ทั้งนี้ ข้อมูลด้านเศรษฐศาสตร์นั้นได้รวบรวมข้อมูลด้านประสิทธิภาพและคุณภาพชีวิตไว้แล้ว

### 2.2. Critical limb ischaemia

จากการสืบค้นข้อมูลยา cilostazol เบื้องต้นจากฐานข้อมูล Micromedex นั้นไม่พบข้อมูล ฝ่ายเลขานุการฯ จึงได้ปรึกษากับคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งให้ความเห็นว่า ควรพิจารณาจาก randomized controlled trials (RCT) ที่เกี่ยวข้อง

ด้วยเหตุดังกล่าว ฝ่ายเลขานุการฯ จึงได้สืบค้น RCT จากฐานข้อมูล Pubmed ร่วมกับ RCT ที่ได้เพิ่มเติม จากคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ

## 3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

### 3.1. Intermittent claudication

#### 3.1.1. การประเมินโดย MicroMedex 2011<sup>(1)</sup>

การประเมินข้อมูลยาโดย Micromedex พบว่า cilostazol และ pentoxifylline ได้รับอนุมัติโดย US FDA ในข้อบ่งใช้ intermittent claudication เป็นยาที่มีประสิทธิภาพ มีประโยชน์ในผู้ป่วยส่วนใหญ่ และระดับหลักฐาน B-A ในขณะที่ beraprost และ naftidrofuryl ไม่ได้รับอนุมัติในข้อบ่งใช้ดังกล่าว ไม่สามารถสรุปข้อมูล ประสิทธิภาพ และไม่แนะนำให้ใช้ โดยมีหลักฐานระดับ B

ตารางที่ 1 การประเมินยาในเงื่อนไข intermittent claudication โดย Micromedex

Evaluation	Indications	Cilostazol	Pentoxifylline	Beraprost	Triflusal	Naftidrofuryl
US FDA Approval	Intermittent claudication	Yes	Yes	No	-	No
Efficacy		E	E	I	-	I
Recommendation		IIa	IIa	III	-	III
Strength of evidence		B	A	B	-	B
US FDA Approval	Peripheral vascular disease	No	-	-	No	-
Efficacy		I	-	-	I	-
Recommendation		III	-	-	III	-
Strength of evidence		C	-	-	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

### 3.1.2. ข้อมูลการประเมินทางด้านเศรษฐศาสตร์ซึ่งสืบค้นจาก Pubmed

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 27 มีนาคม 2554 ด้วยคำสำคัญ ("Peripheral Arterial Disease"[Mesh] OR "Peripheral Vascular Diseases"[Mesh] OR "Intermittent Claudication"[Mesh]) AND ("Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh])) AND ("cilostazol" [Supplementary Concept] OR "triflusal" [Supplementary Concept] OR "beraprost" [Supplementary Concept] OR "Naftidrofuryl"[Mesh]) พบทั้งหมด 4 ผลลัพธ์ อย่างไรก็ตาม ไม่สามารถเข้าถึงเอกสารฉบับเต็มและไม่มีบทคัดย่อ 1 ผลลัพธ์ ส่วนอีก 3 ผลลัพธ์ ไม่สามารถนำมาใช้ได้ เนื่องจากไม่มีการวิเคราะห์ประสิทธิผลการใช้ต้นทุน (cost-effectiveness analysis) หรือต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) อย่างชัดเจน

### 3.1.3. ข้อมูลการประเมินทางด้านเศรษฐศาสตร์ซึ่งสืบค้นจาก NICE

จากการสืบค้นฐานข้อมูล NICE เมื่อวันที่ 27 มีนาคม 2554 ด้วยคำสำคัญ intermittent claudication พบทั้งหมด 4 ผลลัพธ์ อย่างไรก็ตาม ผลลัพธ์ทั้งหมดเชื่อมโยงไปแหล่งข้อมูลที่สำคัญเดียวกัน คือ "Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease" ซึ่งขณะนี้ยังไม่เสร็จสิ้น อย่างไรก็ตาม มีร่างรายงานการประเมินเทคโนโลยีโดย NICE ซึ่งสรุปได้ดังนี้

PRESS RELEASE: Draft guidance from NICE offers hope of improved mobility for people with peripheral arterial disease<sup>(2)</sup>

การประเมินเทคโนโลยีที่ใช้ใน peripheral arterial disease ทั้งหมด 4 อย่าง พบว่า cilostazol, pentoxifylline, nicotinate ไม่ได้มีประสิทธิภาพในทางคลินิกหรือคุ้มค่าอย่าง naftidrofuryl ในแนวทางปฏิบัติฉบับ

ร่างจึงไม่แนะนำให้ใช้ยา 3 ตัวแรก นอกจากนี้ naftidrofuryl มียาสามัญซึ่งมีราคาถูกกว่า ในแนวทางปฏิบัติฉบับร่างของ NICE แนะนำว่าควรเริ่มใช้ยาที่มีราคาต่ำสุดก่อน

“Naftidrofuryl oxalate is one of four treatments belonging to the class of vasoactive drugs that NICE is assessing as part of this appraisal. The evidence considered by the Appraisal Committee showed that the others - Cilostazol (Pletal, Otsuka Pharmaceuticals), Pentoxifylline (Trental 400, Sanofi-Aventis) and Inositol nicotinate (Hepoxal, Genus Pharmaceuticals) - are not as clinically or cost effective as naftidrofuryl oxalate so they are not recommended as treatment options in the draft guidance. As well as a branded preparation (Praxilene, Merck Serono), naftidrofuryl oxalate is also available as a cheaper, generic preparation; the draft guidance recommends that treatment should be started with the least costly preparation”

Peripheral arterial disease - cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate: appraisal consultation document<sup>(3)</sup>

ข้อสรุปสำคัญจากแนวทางปฏิบัติฉบับร่างของ NICE แสดงให้เห็นถึงค่าใช้จ่ายต่อปีสุขภาพะที่ปรับค่าแล้ว (cost per quality adjusted life years: cost/QALY gained) ในผู้ป่วย peripheral arterial disease ที่ได้รับยา รักษา intermittent claudication พบว่า naftidrofuryl มีความคุ้มค่ากว่า (dominating) cilostazol และ pentoxifylline โดยมีค่าใช้จ่ายต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้นเป็น £6070, £50,740 และ £54,800 per QALY gained ตามลำดับ

“Naftidrofuryl oxalate is recommended as an option for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease for whom vasodilator therapy is considered clinically appropriate. The Committee concluded that there was uncertainty about the ICERs because the model included data from only one clinical trial of naftidrofuryl oxalate, but that this uncertainty could be tolerated in light of an ICER of £6070 per QALY gained for the generic preparation of naftidrofuryl oxalate.

Cilostazol, pentoxifylline and inositol nicotinate are not recommended for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. This is because naftidrofuryl oxalate dominates cilostazol and pentoxifylline, and even compared with placebo the ICERs for cilostazol and pentoxifylline were £50,740 and £54,800 per QALY gained respectively and exceeded than those normally considered to be an acceptable use of NHS resources”

NICE technology appraisal guidance 223<sup>(4)</sup>

ข้อมูลล่าสุดขณะนี้ NICE guidance ได้จัดทำการประเมินยาที่ใช้กับ peripheral arterial disease (PAD) เสร็จสิ้นแล้ว และตีพิมพ์ในเว็บไซต์วันที่ 25 พฤษภาคม 2554 เนื้อหาที่สำคัญโดยสรุปมีดังนี้

ในด้านข้อแนะนำยังมีเนื้อหาเช่นเดียวกับฉบับร่าง คือ แนะนำให้ใช้ naftidrofuryl oxalate ที่มีราคาถูกที่สุดหลังจากที่ประเมินแล้วว่าผู้ป่วยควรได้รับยาขยายหลอดเลือดส่วนปลาย และไม่แนะนำให้ใช้ยาอื่น แต่ถ้าผู้ป่วยเคยได้รับยาอื่นมาก่อนแล้ว ก็ควรให้แพทย์และผู้ป่วยได้ร่วมกันประเมินและตัดสินใจหยุดยาเมื่อถึงเวลาอันเหมาะสม

## 1 Guidance

- 1.1 Naftidrofuryl oxalate is recommended as an option for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease for whom vasodilator therapy is considered appropriate after taking into account other treatment options. Treatment with naftidrofuryl oxalate should be started with the least costly licensed preparation.
- 1.2 Cilostazol, pentoxifylline and inositol nicotinate are not recommended for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease.

1.3 People currently receiving cilostazol, pentoxifylline and inositol nicotinate should have the option to continue treatment until they and their clinicians consider it appropriate to stop.

สำหรับข้อมูลเรื่องโรคของ peripheral arterial disease เป็นภาวะที่หลอดเลือดแดงที่เลี้ยงขาหรือแขนตีบแคบหรือถูกอุดกั้น สาเหตุหลักๆ คือ หลอดเลือดแดงแข็ง ปัจจัยเสี่ยงสำคัญ ได้แก่ สูบบุหรี่ เบาหวาน มีโรคหัวใจ และหลอดเลือดอยู่ก่อน สำหรับปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ สูงอายุ เป็นเพศชาย เชื้อชาติ ความดันโลหิตสูง คอเลสเตรอลในเลือดสูง ไตบกพร่อง และไม่ค่อยออกกำลังกาย

ผู้ป่วย PAD ที่มีอาการ intermittent claudication มักมีความเสี่ยงต่อกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและโรคหลอดเลือดสมองมากขึ้น และมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าผู้ที่ไม่มีอาการ

## 2 Clinical need and practice

2.1 Peripheral arterial disease, also known as peripheral vascular disease, is a condition in which arteries that carry blood to the legs or arms are narrowed or blocked. The main cause of peripheral arterial disease is atherosclerosis. The major risk factors for peripheral arterial disease are smoking, diabetes mellitus and preexisting cardiovascular disease. Other factors include increasing age, male sex, ethnicity, hypertension, hypercholesterolaemia, renal insufficiency and a sedentary lifestyle.

2.4 Intermittent claudication worsens people's quality of life because it restricts their mobility. People with peripheral arterial disease, and specifically with intermittent claudication, are at increased risk of myocardial infarction and stroke. Additionally, people with intermittent claudication are at higher risk from cardiovascular mortality than people with asymptomatic peripheral arterial disease.

2.7 A number of interventions are used to manage intermittent claudication. Stopping smoking and increasing exercise can help reduce symptoms of claudication. People are more likely to benefit from supervised exercise programmes than from unsupervised exercise. Vasoactive drugs including cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate have marketing authorisations for the symptomatic relief of intermittent claudication and are considered in this appraisal. Angioplasty (that is, mechanical widening of the blood vessel) or other revascularization (for example, arterial bypass) may be undertaken for people whose symptoms continue despite treatment. To reduce the risk of a heart attack or stroke, interventions include helping patients stop smoking, lowering cholesterol, controlling blood pressure, offering aspirin, and, in people with diabetes, controlling glycaemia.

ข้อมูลด้านประสิทธิผลทางคลินิก ใน meta-analysis ที่เปรียบเทียบยาที่ใช้ใน PAD เทียบกับยาหลอก พบว่า log pain-free walking distance เปลี่ยนแปลงมากที่สุดในกลุ่มที่ได้รับ naftidrofuryl (64.2%) รองลงมา เป็น cilostazol (13.4%) และ pentoxifylline (9.2%)

ส่วนด้านความปลอดภัยพบว่า ยาที่ใช้ใน PAD ไม่มีผลต่ออัตราการเสียชีวิต หรือเหตุการณ์ของโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด แต่ต้องพึงระวังว่าภาวะนี้รวบรวมจากการศึกษาทางคลินิกที่มีระยะเวลาติดตามสูงสุด 24 สัปดาห์ ซึ่งอาจไม่นานพอที่จะติดตามผลดังกล่าว สำหรับอัตราการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงของยา cilostazol และ pentoxifylline ไม่ต่างกัน ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย เช่น ปวดศีรษะ ท้องร่วง ชาบวม ใจสั่น นั้นพบใน cilostazol มากกว่ายาหลอก ส่วน pentoxifylline ไม่แตกต่างจากยาหลอก

## 4 Evidence and interpretation

### 4.1 Clinical effectiveness

#### Assessment Group meta-analyses

4.1.15 The Assessment Group also undertook a network meta-analysis of the data for pain-free walking distance for the overall comparison of treatment options. This included the same trials as the metaanalysis of maximum walking distance. The random-effects metaanalysis of the change from baseline in log pain-free walking

distance showed that treatment with naftidrofuryl oxalate compared with placebo had the greatest effect (64.2%) followed by cilostazol (13.4%) and pentoxifylline (9.2%). The 95% credible interval suggested that treatment with naftidrofuryl oxalate and cilostazol compared with placebo resulted in increases in the percentage change from baseline pain-free walking distance, although there was some uncertainty about the true effect. The variation between studies was moderate, and probably reflected differences in the design of the studies.

#### Adverse events

- 4.1.17 Of the 26 trials included in the Assessment Group's systematic review, 18 reported on deaths (nine comparing cilostazol with placebo, two comparing cilostazol with pentoxifylline, one comparing naftidrofuryl oxalate with placebo, five comparing pentoxifylline with placebo and one comparing inositol with placebo). Follow-up was relatively short and no significant differences in mortality rates were reported between any treatment groups.
- 4.1.18 Cardiovascular events were reported in 18 of the 26 trials identified by the Assessment Group (eight comparing cilostazol with placebo, which were included in a published analysis of adverse events; one comparing naftidrofuryl oxalate with placebo; six comparing pentoxifylline with placebo; and three comparing inositol nicotinate with placebo). No significant differences in cardiovascular events were observed between any treatment groups.
- 4.1.19 With respect to other adverse events, eight of the trials comparing cilostazol with placebo were included in a published analysis of adverse events. The results showed a higher frequency of headaches, diarrhoea, peripheral oedema and palpitations in the cilostazol groups than in the placebo groups. In three trials that compared cilostazol with pentoxifylline, similar rates of serious adverse events and adverse events were reported in both treatment groups.
- 4.1.20 In the studies that compared pentoxifylline with placebo, similar rates of adverse and serious adverse events were reported in both groups. Non-serious adverse events were mostly headaches or gastrointestinal complaints.

ในด้านประสิทธิผลในการใช้ต้นทุน เมื่อใช้เกณฑ์ในประเทศอังกฤษตัดสินความคุ้มค่า พบว่า naftidrofuryl มีความคุ้มค่าที่ £6070 per QALY gained ในขณะที่ cilostazol หรือ pentoxifylline ไม่คุ้มค่า (£50,737, £54,777 per QALY gained ตามลำดับ) ทั้งนี้ เป็นเพราะยาเหล่านี้ไม่ได้มีผลต่ออัตราการรอดชีวิต ค่าอรรถประโยชน์ (utility: QALYs) ที่คำนวณมาจึงเกิดจากระยะทางที่เดินได้เพิ่มขึ้นโดยไม่ปวด เท่านั้น

#### 4.2 Cost effectiveness

- 4.2.7 The Assessment Group applied age-adjusted utility values for the general population (that is, for people unlikely to have intermittent claudication) from a published algorithm. The Assessment Group then adjusted these utility values for the general population downwards to account for the lower average utility associated with intermittent claudication. The Assessment Group estimated that at 24 weeks the mean utility of a person who had not been treated with a vasoactive drug was 0.4873, compared with values of 0.4973 for cilostazol, 0.5088 for naftidrofuryl oxalate and 0.4919 for pentoxifylline.
- 4.2.8 The Assessment Group assumed that mortality rates did not differ whether a patient received treatment or not, or by which treatment a patient received, because vasoactive treatment provides only symptomatic relief and is unlikely to affect the progression of peripheral vascular, or other cardiovascular, disease. The Assessment Group obtained the death rates in the general population from the life tables for England and Wales (Office for National Statistics, 2008). The mortality of the general population was multiplied by a factor reflecting the increased mortality for patients with intermittent claudication (relative risk 1.6) based on a study of the risk of mortality and cardiovascular disease associated with a low ankle-brachial pressure index.
- 4.2.10 The base-case results suggested that cilostazol compared with no vasoactive drug provided 0.019 additional QALYs at an additional cost of £964, resulting in an ICER OF £50,737 per QALY gained. Naftidrofuryl oxalate

compared with no vasoactive drug provided 0.049 additional QALYs at an additional cost of £298, resulting in an ICER of £6070 per QALY gained. Pentoxifylline was estimated to have the smallest QALY gains (0.009) compared with no vasoactive drug at an additional cost of £493, resulting in an ICER of £54,777 per QALY gained. Overall, the results showed that both pentoxifylline and cilostazol are dominated by naftidrofuryl oxalate, which resulted in the largest total QALY gain and was associated with the lowest additional costs.

### 3.1.4. ข้อมูลด้านการเบิกจ่ายในต่างประเทศ

#### 1) สหราชอาณาจักร<sup>(5)</sup>

ยากลุ่มที่ใช้กับ PAD มีรายการยาที่ให้เบิกจ่ายในประเทศอังกฤษ ได้แก่ cilostazol, naftidrofuryl oxalate, inositol nicotinate, moxisylyte และ pentoxifylline

อย่างไรก็ตาม NICE ได้ออก guidance ฉบับใหม่ทีกล่าวถึงการใช้จ่ายสำหรับ peripheral arterial disease BNF61 ว่าไม่แนะนำให้ใช้ยาอื่นนอกเหนือไปจาก naftidrofuryl ที่มีราคาต่อเม็ดต่ำที่สุด ส่วนผู้ป่วยที่กำลังใช้ยาอื่นๆ นอกเหนือไปจาก naftidrofuryl แนะนำให้ใช้ยาดังกล่าวต่อไปจนกว่าจะพิจารณาหยุดยาตามความเหมาะสม

#### 2.6.4 Peripheral vasodilators and related drugs

Cilostazol is licensed for use in intermittent claudication to improve walking distance in patients without peripheral tissue necrosis who do not have pain at rest. Patients receiving cilostazol should be assessed for improvement after 3 months. The [Scottish Medicines Consortium](#) has advised (October 2005) that cilostazol is not recommended for the treatment of intermittent claudication within NHS Scotland.

Naftidrofuryl can alleviate symptoms of intermittent claudication and improve pain-free walking distance in moderate disease. Patients taking naftidrofuryl should be assessed for improvement after 3–6 months.

Inositol nicotinate, pentoxifylline, and cinnarizine are not established as being effective for the treatment of intermittent claudication.

#### Sub-sections

- CILOSTAZOL
- INOSITOL NICOTINATE
- MOXISYLYTE
- NAFTIDROFURYL OXALATE
- PENTOXIFYLLINE
- Other preparations used in peripheral vascular disease

#### 2) สก๊อตแลนด์<sup>(6)</sup>

ยาสำหรับ PAD ในสก๊อตแลนด์ให้เบิกจ่ายเฉพาะ naftidrofuryl เฉพาะผู้ป่วยที่ทุกข์ทรมานจาก intermittent claudication ซึ่งส่งผลให้คุณภาพชีวิตต่ำ เท่านั้น ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยทุกราย

นอกจากนี้ ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำในการออกกำลังกายและเลิกบุหรี่

#### 2.6.4 Peripheral vasodilators and related drugs Prescribing notes

- Patients suffering intermittent claudication should be advised to exercise and stop smoking.
- First-line management of Raynaud's phenomenon includes avoiding exposure to cold and stopping smoking.
- There is insufficient evidence to recommend the routine use of peripheral vasodilators. Patients with intermittent claudication and who have a poor quality of life may be considered for treatment with naftidrofuryl.

#### 3) ออสเตรเลีย<sup>(7)</sup>

ไม่มีรายการยาที่ใช้ใน peripheral arterial disease

### 3.1.5. ข้อมูลด้านราคา

ตารางที่ 2 ข้อมูลราคายาที่ใช้ใน peripheral arterial disease

ชื่อยา	รูปแบบยาและความแรง	ขนาดยาที่ใช้	ราคาต่อเม็ด (บาท)		ค่าใช้จ่ายต่อวัน (บาท)	
			ไทย	อังกฤษ	ไทย	อังกฤษ
Cilostazol	Tab 100 mg	100 mg วันละ 2 ครั้ง	41.94	30.96	83.88	61.92
Beraprost	Film-coated tab 20 µg	40 µg วันละครั้ง	21.37	-	42.74	-
Triflusal	Gelatin cap 300 mg	300 mg วันละ 2 ครั้ง	19.16	-	38.32	-
Naftidrofuryl	Cap 100 mg	100 – 200 mg วันละ 3 ครั้ง	6.10	4.74	18.30 – 36.60	14.22 – 28.44
			-	2.64	-	7.92 – 15.84

หมายเหตุ:

- ราคาภายในประเทศไทยนำมาจากราคาจัดซื้อเฉลี่ยของโรงพยาบาลในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข<sup>(11)</sup>
- ราคาภายในประเทศอังกฤษนำมาจาก British National Formulary 61<sup>(12)</sup>
- อัตราแลกเปลี่ยน ณ วันที่ 25 มีนาคม 2554 สกุลเงินสหราชอาณาจักร : สกุลเงินไทย 1 GBP = 49.1060 THB<sup>(13)</sup>

## 3.2. Critical limb ischaemia

### 3.2.1. Health technology assessments

จากการสืบค้นในฐานข้อมูล NHS evidence<sup>(14)</sup> (<https://www.evidence.nhs.uk>) เมื่อวันที่ 11 มกราคม 2555 ด้วยคำสำคัญ cilostazol critical limb ischaemia พบทั้งหมด 14 ผลลัพธ์

เมื่อจำกัดเฉพาะ health technology assessments เหลือ 4 ผลลัพธ์ แต่ไม่เกี่ยวข้องกับ cilostazol ใน critical limb ischaemia โดยตรง

### 3.2.2. ข้อมูลจาก Pubmed

ตารางที่ 3 ผลการสืบค้นจากฐานข้อมูล Pubmed

No.	Keywords	Results (updated 11 Jan 2012)
1	"critical" AND "limb" AND "ischemia"	2,178
2	("critical" AND "limb" AND "ischemia") AND ("cilostazol" [Supplementary Concept])	8
3	((("critical" AND "limb" AND "ischemia") AND ("cilostazol" [Supplementary Concept])) AND "Practice Guideline" [Publication Type])	0
4	((("critical" AND "limb" AND "ischemia") AND ("cilostazol" [Supplementary Concept])) AND "Systematic"[Sb]) NOT "Randomized Controlled Trial" [Publication Type]	2
5	((("critical" AND "limb" AND "ischemia") AND ("cilostazol" [Supplementary Concept])) AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type])	0

จากการสืบค้นในข้อที่ 2 ซึ่งมี 8 ผลลัพธ์ เมื่อคัดเลือกเฉพาะ การศึกษาที่มีกลุ่มเปรียบเทียบ และวัดผลการรักษาทางคลินิก เหลือ 2 ผลลัพธ์

- 1) Shalhoub, et al., 2009 โปรดดูในข้อ 3.2.3



2) Ishii, et al., 2010<sup>(15)</sup> ทำการศึกษาแบบ retrospective ในผู้ป่วยโรค femoropopliteal disease ที่จะทำการฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียมหลังจากทำ percutaneous transluminal angioplasty (PTA) ระหว่างการให้ cilostazol วันละ 2 ครั้ง ครั้งละ 100 mg เปรียบเทียบกับการไม่ให้ยา ระยะเวลาติดตามสูงสุด 6 ปี ผลลัพธ์คือ event ที่เกิดขึ้นในช่วง 6 ปี (event หมายถึง restenosis > 50% ของเส้นผ่านศูนย์กลางหลอดเลือดใน femoropopliteal lesion) ในการวิเคราะห์ ได้ใช้วิธี propensity-matched analysis โดยใช้แบบจำลอง Cox univariate และ multivariate เพื่อลดความลำเอียงจากการเลือกให้ยา cilostazol ในผู้ป่วยบางรายด้วย (selection bias) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา cilostazol มี event-free rate น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา (72/121 [59.5%] vs 120/237 [50.6%]; P = 0.005 [logrank test]; hazard ratio [HR] = 0.63; 95% CI, 0.45-0.88; P = 0.008 [Cox univariate analysis]) รวมทั้งมี target lesion revascularization / amputation น้อยกว่า (40/61 [65.6%] vs 57/113 [50.4%]; P = 0.013 [log-rank test] and 54/61 [88.5%] vs 90/113 [79.6%]; P = 0.047 [logrank test], respectively) แต่เมื่อปรับค่าพื้นฐาน (propensity matched) ให้เท่ากันแล้ว พบว่ากลุ่มที่ได้ยา cilostazol เกิด event มากกว่า และที่สำคัญจาก Cox multivariate พบว่า critical limb ischaemia เป็นตัวคาดการณ์อิสระต่อการเกิด restenosis (40/61 [65.6%] vs 57/113 [50.4%]; P = 0.013 [log-rank test] and 54/61 [88.5%] vs 90/113 [79.6%]; P = 0.047 [logrank test], respectively) ผู้วิจัยได้สรุปว่า ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวที่ได้รับ cilostazol มีอัตรา patency สะสม มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ยา

### 3.2.3. ข้อมูลเพิ่มเติมจากแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

ตารางที่ 4 สรุปข้อมูลการศึกษาของยาที่ใช้ใน critical limb ischemia

No.	Authors, year	Type of study	Intervention & Patient	N	Results	Conclusion
1	Shalhoub, 2009	Prospective consecutive observational study	CLZ 100 mg b.i.d. with best medical therapy	23 patients 26 lower limbs	Median follow-up time 13.7 months, 1 death, 1 major amputation, 6 limbs improved, 5 reversed to IC, 1 was to be asymptomatic	Further study is recommended.
2	Iida, 2008	Randomized controlled, open-label, blinded-endpoint study	CLZ 200 mg/day + ASA 100 mg/day VS TCP 200 mg/day + ASA 100 mg/day Restenosis after endovascular therapy (EVT) for de novo femoropopliteal lesions	63 64	16 patients dropped out (10 death), Patency rates at 12, 24, 36 months as intent-to-treat analysis were 87%, 82%, 73% in CLZ 65%, 60%, 51% in TCP (p = .013) Freedom from target lesion in CLZ group > TCP group (p = .036)	CLZ is more effectively reducing restenosis than TCP.

3	Murakami, 2005	Retrospective study, results were shown by Kaplan-Meier analysis	Obstructive arterial of the lower limbs	80 patients 90 legs	Overall mean patency period for femoropopliteal bypass was 10.5±0.7 yr, 20 graft occlusion, beraprost for post-operative increased patency period (p = .0082)	Bereprost increased graft patency period.
4	Miyazaki, 2002	Multicenter retrospective study	Femoro-above-knee-popliteal bypasses	496 patients 564 grafts	Mean follow-up time 30.8 months. Overall patency rate was 71.4% at 5 yr, 84.1% for expanded polytetrafluoroethylene, 68.9% for polyethylene terephtharate (Dacron). Oral anticoagulant and antiplatelet unaffected patency rates but survival. Beraprost showed benefit in survival rate (OR = 0.432; 95%CI 0.237 – 0.790; p = .006)	Beraprost is recommended for postoperative pharmacotherapy.
5	Suh, 1998	Open label uncontrolled study	Beraprost 40 µg t.i.d. for 6 weeks. Chronic occlusive arterial disease + other conditions + ischemic limb ulceration	23	14 patients improved rest pain and coldness. 16 patients improved ischemic ulcer size. 19 patients improved the appearance granulation. Ulcer size decreased after 6 weeks (8.8 mm → 5.0 mm)	Controlled clinical trial studies are needed.
6	Brock, 1990	Randomized placebo-controlled study	Iloprost 2 ng/kg/min IV q 6 hr VS PCB Diabetics with ischemic lesions	56 53	31 of 50 of iloprost group vs 12 of 51 of PCB group showed partial (> 30%) or total healing of lesions. 38.5% difference (p<.05, $\chi^2$ -test, $\alpha = .05$ , $\beta = .1$ )	Beraprost is effective in diabetic patients with ischemic lesion.

7	Bliss, 1991	Randomized placebo-controlled study	Iloprost IV vs PCB Treated in ischemia of the lower limbs for 14-28 days.	80 71	Iloprost vs PCB Improvement 45% vs 29% ( $p < .05$ ) at the end of treatment. Improvement 42% vs 26% ( $p < .01$ ) at 6 months. 64% vs 42% alive with viable limb. 31% vs 47% underwent major amputation ( $p < .05$ ).	Iloprost improves patients with ischemic ulcers or gangrene and reduced major amputation rate.
8	Fiessinger, 1990	Randomized double-blind, double dummy, controlled study.	Iloprost 2.0 ng/kg/min IV q 6 hr vs ASA 100 mg/day for 4-28 days or until completely resolved the sign and symptom Thromboangitis obliterans (Buerger's disease) and pain from critical leg ischemia	68 65	Iloprost vs ASA 58/68 vs 11/ 65 showed ulcer healing or relief ischemic pain. 43/68 vs 18/65 had completely relieved pain. 18/52 vs 6/46 had ulcers healed completely. At 6 months 45/51 vs 12/44 responded to treatment.	Iloprost has greater effect than low-dose ASA. Further investigation may needed especially amputation rate as a primary endpoint.
9	Norgren, 1990	Randomized placebo-controlled study	Iloprost 2 ng/kg/min IV q 6 hr vs PCB 2-week treatment, 6-month follow-up time. Ischemic ulcer.	50 53	Iloprost vs PCB 41.3% vs 25% were response ( $p = .086$ ) 23% mortality rate 43.5% vs 50% amputation rate.	2-week treatment in this patients did not improve ulcer healing.

Notes: CLZ = Cilostazol, ASA = aspirin, TCP = Ticlopidine, IC = Intermittent Claudication, PCB = placebo

### 3.2.4. NICE guidance<sup>(16)</sup>

ยังอยู่ในระหว่างดำเนินการ (in progress) (<http://guidance.nice.org.uk/CG/Wave23/5>)

## Lower limb peripheral arterial disease

---

Diagnosis and management of lower limb peripheral arterial disease in adults

Status:	In progress
Publication date:	October 2012
Wave:	23
Process:	CG
Topic area:	
·	Cardiovascular
·	Surgical procedures

### 3.2.5. การอนุมัติข้อบ่งใช้ในต่างประเทศ

- 1) European<sup>(9)</sup> (<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/17181>)

#### SPC Pletal 50 mg tablets

##### *Therapeutic indications*

Pletal is indicated for the improvement of the maximal and pain-free walking distances in patients with intermittent claudication, who do not have rest pain and who do not have evidence of peripheral tissue necrosis (peripheral arterial disease Fontaine stage II).

- 2) US FDA<sup>(10)</sup> ([http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/020863s021lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020863s021lbl.pdf))

Pletal is indicated for the reduction of symptoms of intermittent claudication, as indicated by an increased walking distance.

ไม่พบข้อมูล off-label indication ใน Micromedex 2012 (<http://www.thomsonhc.com>)

- 3) Thai FDA<sup>(6)</sup>

บรรเทาอาการต่างๆ เนื่องจากการขาดโลหิตเฉพาะที่อันเกิดจากการอุดตันของหลอดเลือดแดงเรื้อรัง เช่น การรู้สึกปวดเจ็บและหนาวเย็น

---

## References:

1. Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Mar 27]; Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Draft guidance from NICE offers hope of improved mobility for people with peripheral arterial disease [online]. 2011 [updated 2011 Jan 31; cited 2011 Mar 27]; Available from: <http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/DraftGuidelineOnPeripheralArterialDisease.jsp>.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Peripheral arterial disease - cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate: appraisal consultation document [online]. 2011 [updated 2011 Feb 23; cited 2011 Mar 27]; Available from: <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave22/8/Consultation/DraftGuidance>.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.

5. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 61 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2011 [updated 2011; cited 2011 May 26]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
6. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. Lothian Joint Formulary. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2010.
7. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; May 2011.
8. Thai Food and Drug Administration. Office automation. Nonthaburi: Thai Food and Drug Administration; 2012.
9. Otsuka Pharmaceuticals (UK) Ltd. SPC: Pletal 50 mg tablets. Surrey: Datapharm Communications Ltd; 2008 [updated 2008 Nov; cited 2012 Jan 11]; Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/17181>.
10. Otsuka America Pharmaceuticals. Pletal [online]. Rockville, MD: US FDA; ? [updated? ; cited 2012 Jan 11]; Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/020863s021lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020863s021lbl.pdf).
11. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข. ราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติ (ยา) [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 27 Mar]; Available from: [http://dmsic.moph.go.th/price/price1\\_1.php?method=drug](http://dmsic.moph.go.th/price/price1_1.php?method=drug).
12. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 61 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2011 [updated 2011; cited 2011 Mar 27]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
13. Bank of Thailand. Average Counter Rates Quoted by Commercial Banks [online]. 2011 [updated 2011 Mar 25; cited 2011 Mar 27]; Available from: <http://www.bot.or.th>.
14. 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 Jan 11]; Available from: <https://www.evidence.nhs.uk/>.
15. Ishii H, Kumada Y, Toriyama T, Aoyama T, Takahashi H, Tanaka M, et al. Effects of oral cilostazol 100 mg BID on long-term patency after percutaneous transluminal angioplasty in patients with femoropopliteal disease undergoing hemodialysis: a retrospective chart review in Japanese patients. Clin Ther. 2010;32(1):24-33.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence. Lower limb peripheral arterial disease [online]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2012 [updated 2012; cited 2012 Jan 11]; Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG/Wave23/5>.