

Farmacotherapeutisch rapport liposomaal cytarabine (DepoCyte®) bij de indicatie lymfomateuze meningitis

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel liposomaal cytarabine (DepoCyte®). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met cytarabine en methotrexaat. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

In beperkt onderzoek lijkt liposomaal cytarabine ten opzichte van standaard cytarabine na 4 weken een voordeel te hebben in het percentage bevestigde cytologische conversie en het gelijktijdig ontbreken van neurologische progressie. Bij kleine patiëntenaantallen lijkt een trend zichtbaar in verlenging van de tijd tot neurologische progressie (liposomaal vs. standaard cytarabine 77 vs. 48 dagen), maar er is geen statistisch significant verschil aangetoond. Wat betreft overleving is geen relevant verschil (97 vs. 96 dagen) gevonden.

Bijwerkingen die vaker geassocieerd zijn met liposomaal cytarabine dan met standaard cytarabine zijn hoofdpijn (in het algemeen graad 1-2), arachnoïditis, verwardheid en convulsies. Ook hoofdpijn als mogelijk symptoom van meningeale prikkeling komt vaker voor bij liposomaal cytarabine dan bij standaard cytarabine. Zwakte en vermoeidheid komen vaker voor bij standaard cytarabine. Intrathecaal methotrexaat en liposomaal cytarabine verschillen vooral in de frequenties van de ernstige bijwerkingen.

Door het verminderde aantal injecties voorkomt liposomaal cytarabine in principe de noodzaak tot plaatsing van een Ommaya reservoir en de voor de patiënt belastende complicaties die hieraan verbonden zijn.

De beschikbare gegevens over de kwaliteit van leven zijn te beperkt om een uitspraak te kunnen doen over het effect van de behandeling hierop.

De ervaring met liposomaal cytarabine is beperkt.

De toepasbaarheid van liposomaal cytarabine, standaard cytarabine en methotrexaat is vergelijkbaar.

Liposomaal cytarabine heeft in vergelijking tot standaard cytarabine het voordeel van een beperkt aantal intrathecale injecties (4 versus 12 injecties tijdens de eerste twee maanden van de behandeling en 4 versus 10 in de daarop volgende maanden).

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van lymfomateuze meningitis heeft liposomaal cytarabine een therapeutische meerwaarde boven standaard cytarabine.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Liposomaal cytarabine (DepoCyte®).
Samenstelling	50 mg cytarabine per injectieflacon (10 mg/ml).
Geregistreerde indicatie	Intrathecale behandeling van lymfomateuze meningitis. ¹
Dosering	Aanbevolen dosis bedraagt voor volwassenen 50 mg intrathecaal toegediend als volgt: <i>Inductietherapie (2 doses):</i> 50 mg elke 14 dagen (week 1 en 3). <i>Consolidatietherapie (3 doses):</i> 50 mg elke 14 dagen (week 5, 7 en 9), gevolgd door een additionele dosis in week 13. <i>Onderhoudstherapie (4 doses):</i> 50 mg elke 28 dagen (week 17, 21, 25 en 29).
Werkingsmechanisme	Pyrimidine-antagonist. Remt competitief het DNA-polymerase en de inbouw in DNA en RNA.

Bijzonderheden	<p>In de VS is liposomaal cytarabine bij de indicatie lymfomateuze meningitis geregistreerd als weesgeneesmiddel. In Europa heeft liposomaal cytarabine deze status niet.</p> <p>In juni 2006 heeft de fabrikant bij de EMEA de aanvraag ingetrokken voor uitbreiding van de indicatie met <i>behandeling van neoplastische meningitis van solide tumoren</i>.² Dit gebeurde in reactie op een negatieve opinie van de CHMP voor deze indicatie.</p>
-----------------------	---

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze is gepubliceerd in het Farmacotherapeutisch Kompas.³

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Lymfomateuze meningitis is een ernstige complicatie bij patiënten met een maligne lymfoom. Het is een vorm van neoplastische meningitis (ook wel leptomeningeale metastase) en ontstaat door infiltratie van tumorcellen in de leptomeningen. Neoplastische meningitis komt voor bij patiënten met solide tumoren (meningitis carcinomatosa), leukemie (leukemische meningitis) en lymfomen (lymfomateuze meningitis).

Lymfomateuze meningitis is een relatief zeldzaam voorkomende aandoening. Geschat wordt dat bij ongeveer 5-15% van de patiënten met (non-)Hodgkin lymfoom of chronische lymfatische leukemie uitzaaiing naar de leptomeningen optreedt.^{ref in 4 en 5} In Nederland gaat het dan jaarlijks om circa 163 tot 488 volwassenen.

Leptomeningeale metastasering veroorzaakt vaak ernstige klachten en verschijnselen. Er zijn geen neurologische symptomen die als bewijs gelden voor leptomeningeale metastasering. Doordat de metastasen zowel in de meningen van de hersenen als die van het ruggenmerg gelokaliseerd kunnen zijn, is de neurologische presentatie zeer divers.⁶ De meest voorkomende klachten zijn hoofdpijn, verwardheid, onzekerheid bij het lopen, dubbelzien, radiculaire pijn of uitval en misselijkheid en braken. Ook meningeale prikkeling treedt vaak op (ca. 15%).

Wanneer lymfomateuze meningitis onbehandeld blijft, leidt dit tot verdere neurologische achteruitgang en overlijden binnen gemiddeld vier tot zes weken. De behandeling is voornamelijk palliatief en in het algemeen gebaseerd op een combinatie van radiotherapie en intraveneus en intrathecaal toegediende cytostatica. Een dergelijke behandeling geeft doorgaans een uitstel van overlijden met enige weken tot maanden.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Anders dan voor leptomeningeale metastasen van solide tumoren is er voor de behandeling van lymfomateuze meningitis geen landelijke behandelrichtlijn beschikbaar.^{7,8} In de literatuur worden bij de behandeling van lymfomateuze meningitis, naast (focale) radiotherapie, zowel intrathecaal cytarabine en/of methotrexaat toegepast.⁹⁻¹¹ Ook het gebruik van thiotepa is beschreven. Het gebruik van andere middelen waaronder topotecan, ifosfamide, rituximab en interferon bij leptomeningeale metastasen wordt in klinische onderzoeken geëvalueerd. In het behandelprotocol van het Universitair Medisch Centrum Groningen wordt bij lymfomateuze meningitis de voorkeur gegeven aan intrathecaal methotrexaat.¹² Cytarabine is daar het middel van tweede keuze. Methotrexaat wordt het meest frequent gebruikt bij intrathecale chemotherapie.¹⁰ Ook standaard cytarabine wordt toegepast bij leukemische en lymfomateuze meningitis. Thiotepa heeft in de liquor een halfwaardetijd van slechts enkele minuten en is mogelijk meer myelosuppressief dan methotrexaat. Intrathecale behandeling met thiotepa wordt in het algemeen gereserveerd voor patiënten die hebben gefaald op methotrexaat of waarbij behandeling met methotrexaat niet mogelijk is. Thiotepa is dus geen middel van voorkeur. Voor de bepaling van de therapeutische waarde van liposomaal cytarabine moet daarom worden vergeleken met standaard cytarabine en methotrexaat.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek naar gerandomiseerde klinische onderzoeken, commentaren en richtlijnen is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 3 augustus 2007. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: 'lymphomatous meningitis' in combinatie met 'liposomal cytarabine', 'cytarabine' of 'methotrexate'. Daarbij is een publicatie gevonden, naast de publicaties die al in het dossier waren opgenomen.¹³

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van liposomaal cytarabine is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid en effectiviteit

Criteria

Doel van de behandeling bij lymfomateuze meningitis is het verkrijgen van zinvolle palliatie. De behandeling is primair gericht op verbetering of stabilisering van de neurologische situatie en vervolgens op verlenging van de overleving.

In het klinische onderzoek met liposomaal cytarabine is als primair eindpunt voor werkzaamheid de mate van respons gekozen. Hierbij werd de respons gedefinieerd als een door geblindeerde, centrale beoordeling bevestigde cytologische conversie van de liquor na 4 weken (vanaf het starten van de behandeling) en het ontbreken van neurologische progressie.

Klinische studies

Er is één open gerandomiseerd multicentrum onderzoek verricht bij 35 patiënten met lymfomateuze meningitis waarbij liposomaal cytarabine is vergeleken met standaard cytarabine. Van deze studie zijn twee publicaties verschenen. **Glantz** ea. publiceerden een interim analyse toen de data van de eerste 28 patiënten beschikbaar waren.¹⁴ Een tweede publicatie (niet *peer reviewed*) met de data van de 35 patiënten is gepubliceerd door **Howell**.¹⁵ Ook de *scientific discussion* van de EPAR vermeldt de resultaten bij deze 35 patiënten.¹

De inclusiecriteria bij de studie waren een histologisch bevestigd lymfoom met positieve cytologie van de liquor en een Karnofsky-score >50. De verwachte overleving diende ≥ 2 maanden te zijn. De waarde voor serumcreatinine diende beneden de 2x normaal grens te liggen en alle overige bloedchemiewaarden beneden de 3x normaal grens. Eerdere radiotherapie van het centraal zenuwstelsel was toegestaan, evenals eerdere intrathecale behandeling met methotrexaat. Gelijktijdige chemotherapie voor extra-meningeale ziekte was toegestaan (uitgezonderd hoge doses methotrexaat, cytarabine of thiotepa). Tijdens de inductiefase van de behandeling was focale radiotherapie toegestaan, daarna niet meer.

Een exclusie criterium was voorafgaande behandeling met intrathecaal cytarabine.

Deelnemende patiënten werden gestratificeerd naar het wel of niet AIDS gerelateerd zijn van het lymfoom en werden daarna 1:1 gerandomiseerd naar liposomaal cytarabine (n=18) of standaard cytarabine (n=17).

De primaire uitkomstparameter was het responspercentage na een maand. Een patiënt werd beschouwd als een responder wanneer de liquor cytologietesten van alle eerder positief bevonden locaties negatief waren geworden en de patiënt ten minste neurologisch stabiel was gebleven. Secundaire uitkomstmaten waren: duur van de respons, progressievrije overleving, neurologische symptomen, Karnofsky-score, kwaliteit van leven en overleving. Analyse van werkzaamheid en veiligheid werd gedaan op een *intention to treat* basis.

In de eerste maand werden patiënten eens per twee weken behandeld met 50 mg liposomaal cytarabine of tweemaal per week met 50 mg standaard cytarabine (inductiefase). Patiënten die hierop een respons hadden (naar het oordeel van de plaatselijke cytopatholoog), konden in de studie blijven en kregen een additionele behandeling van drie maanden (consolidatietherapie). Hierbij was het schema voor liposomaal cytarabine 50 mg om de week in de tweede maand en daarna maandelijks. Standaard cytarabine werd in de consolidatiefase de eerste twee maanden wekelijks toegediend en daarna om de week. Patiënten die in remissie bleven aan het einde van de consolidatiefase kregen additioneel vier maanden onderhoudsbehandeling (maandelijks 50 mg liposomaal cytarabine of 50 mg standaard

cytarabine). Gedurende de eerste 5 dagen van elke cyclus werd 4 mg dexamethason toegediend. Alle patiënten kregen de medicatie via een Ommaya reservoir toegediend, met uitzondering van een patiënt waarbij de toediening per lumbaalpunctie gebeurde. In de interimanalyse was het responspercentage na een maand 71% (10/14) in de liposomaal cytarabine-arm en 14% (2/14) in de standaard cytarabine-arm ($p=0,006$; zie tabel 1). In de uiteindelijke analyse was er na een maand een respons bij 13 van 18 patiënten in de liposomaal cytarabine-arm en bij 3 van 17 in de andere onderzoekarm. De Karnofsky-score ging in de eerste maand achteruit bij 63% van de patiënten met standaard cytarabine ten opzichte van 20% van de patiënten met liposomaal cytarabine ($p=0,002$). De duur van de respons was vergelijkbaar tussen beide onderzoekarmen (mediaan 34 vs. 16 dagen, liposomaal vs. standaard cytarabine).

Tabel 1. Resultaten uit de klinische studie met liposomaal cytarabine en standaard cytarabine

Bron	Geneesmiddel	N	respons (%) ¹	respons-duur (dagen)	t.t. neurol. progressie (dagen) ²	t.t. cytol. progressie (dagen)	mediane overleving (dagen)
Glantz	Liposomaal cytarabine	14	71*	. ³	78,5	-	99,5
	Standaard cytarabine	14	15	-	42	-	63
Howell	Liposomaal cytarabine	18	72*	-	77	-	-
	Standaard cytarabine	17	18	-	48	-	-
EPAR	Liposomaal cytarabine	18	72*	34	77	61	97
	Standaard cytarabine	17	18	16	48	33	96

¹respons is gedefinieerd als bevestigde cytologische conversie na 4 weken en het ontbreken van neurologische progressie; ²mediane tijd tot neurologische progressie in dagen; ³gegevens niet vermeld; * $p < 0,006$.

Er zijn geen gerandomiseerde klinische studies gepubliceerd met intrathecale toediening van methotrexaat bij lymfomateuze meningitis. In studies waarin patiënten behandeld zijn met intrathecaal methotrexaat, betreft het in het algemeen patiënten met primair een solide tumor of is uitgegaan van een heterogene patiëntenpopulatie.¹⁶⁻¹⁷

In een brief berichten **Mazhar** ea. over de resultaten van behandeling van AIDS gerelateerd non-Hodgkin lymfoom bij 22 patiënten.¹⁸ Naast systemische chemotherapie werden deze patiënten intrathecaal behandeld met alternerend methotrexaat en standaard cytarabine ($n=17$) of met liposomaal cytarabine ($n=5$). Een remissie was gedefinieerd als afwezigheid van maligne cellen in de liquor en een liquoreiwitconcentratie $<0,4\text{mg/l}$. Dit werd bereikt bij 7/17 en 3/5 (41 vs. 60%; $p=0,46$). Tussen beide behandelgroepen waren geen statistisch significante verschillen in remissie, daling van de eiwitconcentratie in de liquor en overleving.

Discussie:

De studie van Glantz is het eerste vergelijkende klinisch onderzoek bij patiënten met lymfomateuze meningitis.¹⁴ De tevoren vastgestelde studie-omvang bedroeg 40 patiënten, dit aantal werd niet bereikt. Doordat er onvoldoende deelnemers werden geworven ($n=28$), werd aan het einde van de wervingsperiode een interim analyse verricht. Later werden nog 7 patiënten toegevoegd. In de publicatie van Howell wordt niet aangegeven hoe er statistisch is omgegaan met de eerder verrichte interim-analyse.

Glantz merkt op dat beide onderzoekarmen goed gebalanceerd waren voor wat betreft mogelijk prognostische factoren bij lymfomateuze meningitis. Wel werden de patiënten in de liposomaal cytarabine-arm gedurende de studie tweemaal vaker gelijktijdig behandeld met systemische chemotherapie ($n=8$ vs. 4; in de hele studie was dit 8 vs. 5). Het is niet duidelijk of dit een prognostisch voordeel is of juist een nadeel. Verder waren de patiënten in de liposomaal cytarabine-arm mediaan iets ouder (61 vs. 54 jaar).

Ook Howell beschrijft dat de beide onderzoeksgroepen vergelijkbaar waren bij studieaanvang met betrekking tot mogelijk prognostische factoren, hierover worden echter geen gegevens vermeld.¹⁵ Wel is beschreven dat de Karnofsky-score bij aanvang in de liposomaal cytarabinegroep hoger is dan in de standaard cytarabinegroep (mediaan 70 vs. 65). Dit is opmerkelijk, omdat in de interim-analyse van Glantz beide groepen nog een mediane Karnofsky-score van 70 hadden.

In de beschrijving van de patiëntkenmerken ontbreken gegevens over de duur van de primaire ziekte, de eerdere behandeling en de histologische classificatie van het lymfoom.

In de liposomaal cytarabinegroep kreeg één patiënt gelijktijdig totale hersenbestraling, ondanks dat dit protocollair niet was toegestaan.

Er is geen statistisch significant verschil in overleving of tijd tot neurologische progressie aangetoond. Het EPAR concludeert dat ondanks het statistisch significante verschil in respons na 4

weken in het voordeel van liposomaal cytarabine, de studie vanwege de kleine omvang en methodologische beperkingen en tekortkomingen geen voordeel aantoonde in werkzaamheid van liposomaal cytarabine ten opzichte van standaard cytarabine.¹

In de klinische studie zijn zeer strikte responscriteria gebruikt. Een respons was alleen positief wanneer na 4 weken de liquor cytologietesten van alle eerder positief bevonden locaties negatief waren geworden en er geen neurologische progressie was. Bij drie patiënten in de standaard cytarabinegroep, die een negatieve liquorcytologie hadden aan het einde van de inductiefase, werden als non-responders aangemerkt vanwege het ontbreken van gegevens. Bij hen waren geen monsters genomen van *alle* plaatsen die positief waren bij start van de behandeling. Wanneer deze drie patiënten als responder waren beschouwd, dan was het responspercentage in de standaard cytarabinegroep in de evalueerbare populatie 6/16 (38%). Met intrathecale toepassing van methotrexaat zijn geen studies verricht exclusief bij patiënten met lymfomateuze meningitis. Doordat de gepubliceerde gegevens over intrathecale behandeling met methotrexaat in het algemeen gebaseerd zijn op behandeling van patiënten met een primaire solide tumor, kan over het resultaat van deze behandeling bij lymfomateuze meningitis geen eendoordeel gegeven worden.

Conclusie:

In beperkt onderzoek lijkt liposomaal cytarabine ten opzichte van standaard cytarabine na 4 weken een voordeel te hebben in het percentage bevestigde cytologische conversie en het gelijktijdig ontbreken van neurologische progressie. Bij kleine patiëntenaantallen lijkt een trend zichtbaar in verlenging van de tijd tot neurologische progressie (liposomaal vs. standaard cytarabine 77 vs. 48 dagen), maar er is geen statistisch significant verschil aangetoond. Wat betreft overleving: is geen relevant verschil (97 vs. 96 dagen) gevonden.

4.b. Bijwerkingen

In de studie van Glantz hadden patiënten die behandeld werden met liposomaal cytarabine vaker hoofdpijn, misselijkheid, braken, arachnoïditis (reversibel met steroïd behandeling) en verwardheid, dan patiënten die met standaard cytarabine behandeld werden.¹⁴

De EPAR geeft een overzicht van de bijwerkingen die wijzen op meningeale prikkeling, gebaseerd op alle patiënten die behandeld werden met 50 mg liposomaal cytarabine in fase II-IV studies.¹ De frequenties van deze bijwerkingen staan vermeld in tabel 2.

Tabel 2. *Bijwerkingen van intrathecale behandeling bij neoplastische meningitis, als mogelijke indicatie van meningeale prikkeling in fase II-IV studies*

Bijwerking	liposomaal cytarabine (%) (929 cycli)*	standaard cytarabine (%) (99 cycli)*	methotrexaat (%) (258 cycli)*
hoofdpijn	24	14	16
misselijkheid	18	15	12
braken	17	11	11
arachnoïditis	16	13	7
koorts	12	16	7
rugpijn	7	6	7
stuiptrekkingen	6	2	5
nekpijn	4	3	3
stijfheid van de nek	3	4	<1
verworven hydrocefalus	2	0	1
pleiocytose in de liquor	1	0	0
meningisme	<1	1	1

* Een cycluslengte was twee weken, waarin de patiënt 1 dosis liposomaal cytarabine kreeg toegediend of 4 doses standaard cytarabine of methotrexaat.

Bijwerkingen die vaker geassocieerd zijn met liposomaal cytarabine zijn hoofdpijn (in het algemeen graad 1-2), arachnoïditis en verwardheid (tabel 3).¹ Verder kwamen in fase I-IV studies convulsies vaker voor bij liposomaal cytarabine (7/33; 21%) dan bij standaard cytarabine (1/28; 4%). Zwakte en vermoeidheid kwamen vaker voor bij standaard cytarabine. Intrathecale toediening van standaard cytarabine kan myelopathie veroorzaken en andere neurotoxische effecten, die soms leiden tot permanente neurologische afwijkingen. Na toediening van liposomaal cytarabine zijn ernstige toxische effecten van het centrale zenuwstelsel gemeld, waaronder blijvende extreme slaperigheid, verwardheid, hemiplegie, gezichtsstoornissen (incl. blindheid), doofheid en hersenzenuwverlamming. Ook zijn tekenen van perifere neuropathie waargenomen, zoals pijn,

gevoelloosheid, paresthesie, hypesthesie, zwakte en verminderde controle over darmen en blaas (incontinentie).

Tabel 3. Totaal van bijwerkingen die in >10% van de cycli optraden bij intrathecale behandeling van lymfomateuze meningitis met 50 mg liposomaal of standaard cytarabine

Bijwerking	liposomaal cytarabine (%) (151 cycli)*	standaard cytarabine (%) (99 cycli)*
hoofdpijn niet nader omschreven	23	14
misselijkheid	13	15
braken	12	11
diarree	11	10
arachnoïditis	16	13
verwardheid	11	3
zwakte	13	17
koorts	14	16
vermoeidheid	6	14
trombopenie	10	13

* Een inductie- en onderhoudscyclus duurden respectievelijk twee en vier weken. Hierin kregen patiënten 1 dosis liposomaal cytarabine of 4 doses standaard cytarabine.

In tabel 4 worden de bijwerkingen (graad 3 en 4) van liposomaal cytarabine afgezet tegen die van methotrexaat, zoals deze in de vergelijkende studie bij neoplastische meningitis bij solide tumoren zijn gerapporteerd.¹⁹ In deze studie werden 31 patiënten intratheaal behandeld met liposomaal cytarabine en 30 met methotrexaat.

Tabel 4. Totaal van graad 3 en 4 bijwerkingen van intrathecale behandeling bij neoplastische meningitis bij solide tumoren

Bijwerking	liposomaal cytarabine (%) (31 patiënten)	methotrexaat (%) (30 patiënten)
hoofdpijn	13	7
misselijkheid/braken	10	7
veranderde mentale status	16	7
insulten	6	3
sensorische/motorische neuropathie	13	33
koorts	0	3
visusstoornissen	0	13
behandeling gerelateerde meningitis	16	7
CZS infectie	10	3
trombopenie	3	13
neutropenie	13	10

Naast de specifieke geneesmiddel gerelateerde bijwerkingen, dienen hier ook de mogelijke complicaties, die gerelateerd zijn aan de toedieningswijze in beschouwing te worden genomen. Er zijn twee manieren om cytarabine intratheaal toe te dienen. Dit kan via een intraventriculair toedieningssysteem (Ommaya reservoir) of via herhaalde intralumbale injecties. Liposomaal cytarabine heeft in vergelijking tot standaard cytarabine het voordeel van een beperkt aantal injecties. In de eerste twee maanden van de behandeling zijn er 4 injecties nodig met liposomaal cytarabine in vergelijking met 12 injecties van standaard cytarabine. Ook in de consolidatiefase tot week 16 zijn minder frequent injecties nodig (4 met liposomaal versus 10 met standaard cytarabine). Hierdoor voorkomt liposomaal cytarabine in principe de noodzaak tot plaatsing van een Ommaya reservoir, waarvoor een neuro-chirurgische ingreep is vereist. Voordelen van Ommaya reservoirs boven herhaalde lumbale injecties zijn een gemakkelijkere toediening (mindere belasting voor de patiënt), een zekere distributie van het geneesmiddel in de subarachnoidale ruimte en een verminderd risico in geval van trombopenie.²⁰ Een Ommaya reservoir kan worden gebruikt bij een trombocytenaantal van $\geq 20.000/\text{mm}^3$, dit is in contrast met een lumbale punctie, waarbij het risico van een epiduraal of subduraal hematoom bestaat in geval van trombocytopenie. Om dit risico te beperken zal in dergelijke gevallen een trombocytentransfusie moeten plaatsvinden voorafgaand aan de lumbale punctie. Ook andere auteurs noemen als nadelen van intralumbale injectie onder andere pijn en ongemak voor de patiënt vanwege de frequente injecties, die nodig zijn om de geneesmiddelen toe te dienen en om cytotoxische concentraties te kunnen bereiken in de cerebrospinale vloeistof.²¹ Daarnaast treedt lekkage naar de subdurale of epidurale ruimte op bij circa 10% van de gevallen.²²

De plaatsing van een Ommaya reservoir vergt een neurochirurgische ingreep. Ondanks de voordelen zijn er potentiële complicaties bij de plaatsing en het gebruik van het reservoir.²³ Postoperatieve (niet zelden fatale) intracraniale bloedingen (subdurale hematomen, intraventriculaire en subarachnoïdale hemorragieën) komen voor bij 1-2% van de patiënten. Complicaties die geassocieerd zijn met het gebruik van een Ommaya reservoir zijn onder meer beschreven door Chamberlain et al.²⁴ Zij beschrijven de ervaringen met 120 patiënten (KPS > 60, verwachte levensduur > 3 maanden) met leptomenigeale meningitis, die intraventriculair behandeld werden via een Ommaya reservoir. Gemiddeld waren er 10 cycli van intraventriculaire toediening. Gemiddeld waren er 46 Ommaya reservoir puncties (spreiding 10-86) per patiënt. Ernstige complicaties, met noodzaak tot her-operatie en vervanging van het Ommaya reservoir traden in totaal op bij 6%. (Redenen voor noodzakelijke verwijdering en herplaatsing van het kathetersysteem waren bij totaal 2% malpositionering van de katheter, bij 2% was er sprake van een vertraagde druknecrose op van de overliggende huid en eveneens bij 2% bacteriële meningitis ten gevolge van katheterinfectie). In totaal trad er bij 7,5% van de patiënten een bacteriële meningitis op ten gevolge van katheterinfectie (bij 5/9 volstond medicamenteuze behandeling). Verder was er bij 5% van de patiënten sprake van unidirectionele katheter obstructie, waardoor toediening wel mogelijk bleef, maar het kathetersysteem niet meer voor diagnostische puncties bruikbaar was.

Conclusie:

Bijwerkingen die vaker geassocieerd zijn met liposomaal cytarabine dan met standaard cytarabine zijn hoofdpijn (in het algemeen graad 1-2), arachnoiditis, verwardheid en convulsies. Ook hoofdpijn als mogelijk symptoom van meningeale prikkeling komt vaker voor bij liposomaal cytarabine dan bij standaard cytarabine. Zwakte en vermoeidheid komen vaker voor bij standaard cytarabine. Intrathecaal methotrexaat en liposomaal cytarabine verschillen vooral in de frequenties van de ernstige bijwerkingen.

Door het verminderde aantal injecties voorkomt liposomaal cytarabine in principe de noodzaak tot plaatsing van een Ommaya reservoir en de voor de patiënt belastende complicaties die hieraan verbonden zijn.

4.c. Kwaliteit van leven

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het effect van de behandeling van lymfomateuze meningitis op de kwaliteit van leven.

In de publicatie van Glantz waren bij een deel van de patiënten (13/14 in de liposomaal cytarabine-groep en 8/14 in de standaard cytarabinegroep) gegevens bekend over het verschil in Karnofsky-score tussen het begin van de behandeling en het einde van de inductiefase na 4 weken.¹⁴ Bij deze patiënten was in de liposomaal cytarabinegroep de Karnofsky-score verslechterd bij 15% en in de standaard cytarabinegroep was dit bij 57% het geval. In de publicatie van Howell wordt alleen opgemerkt dat de Karnofsky-score gedurende de inductiefase verslechterde bij 63% in de standaard cytarabinegroep en bij 20% in de liposomaal cytarabine groep.

De studie gaat niet in op de eventuele effecten op het verlichten van de symptomen van lymfomateuze meningitis.

Conclusie:

De beschikbare gegevens over de kwaliteit van leven zijn te beperkt om een uitspraak te kunnen doen over het effect van de behandeling hierop.

4.d. Ervaring

Methotrexaat is sinds 1954 internationaal in de handel en standaard cytarabine sinds 1969.

Hoewel ze daar niet specifiek voor geregistreerd zijn, worden beide middelen intrathecaal toegepast bij neoplastische meningitis.

Liposomaal cytarabine is korter in de handel. Vanwege de relatieve zeldzaamheid van de diagnose lymfomateuze meningitis, is er een beperkt aantal patiënten mee behandeld.

Conclusie:

De ervaring met liposomaal cytarabine is beperkt.

4.e. Toepasbaarheid

Bij intrathecale toediening van liposomaal cytarabine, standaard cytarabine en van methotrexaat geldt dat combinatie met andere neurotoxische chemotherapie of craniale/spinale bestraling het risico van neurotoxiciteit kan verhogen.

Intrathecale toediening is gecontra-indiceerd bij actieve meningeale infectie. In dierproeven zijn deze middelen carcinogeen gebleken en bij de mens is gebleken dat deze stoffen schadelijk zijn voor de vrucht, zodat dit bij de mens niet is uitgesloten. Deze middelen dienen daarom niet te worden toegepast tijdens zwangerschap en lactatie.

Conclusie:

De toepasbaarheid van liposomaal cytarabine, standaard cytarabine en methotrexaat is vergelijkbaar.

4.f. Gebruiksgemak

Liposomaal cytarabine heeft in vergelijking tot standaard cytarabine het voordeel van een beperkt aantal intrathecale injecties. In de eerste twee maanden van de behandeling zijn er 4 injecties nodig met liposomaal cytarabine in vergelijking met 12 injecties van standaard cytarabine. Ook in de consolidatiefase tot week 16 zijn minder frequent injecties nodig (4 met liposomaal versus 10 met standaard cytarabine). Hierdoor voorkomt liposomaal cytarabine in principe de noodzaak tot plaatsing van een Ommaya reservoir. De belangrijkste complicaties die zich voor kunnen doen bij een Ommaya reservoir, staan beschreven onder paragraaf 4.b. *Bijwerkingen*.

Conclusie:

Liposomaal cytarabine heeft in vergelijking tot standaard cytarabine het voordeel van een beperkt aantal intrathecale injecties (4 versus 12 injecties tijdens de eerste twee maanden van de behandeling en 4 versus 10 in de daarop volgende maanden).

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

In tabel 5 staan de geneesmiddelkosten (apothekinkoopprijs) weergegeven.

Tabel 5. Apothekinkoopprijs ex. Btw (taxe augustus 2007)

Geneesmiddel	Verpakking	Prijs (€) per behandeling	Doseringsschema	Prijs (€) totale behandeling
methotrexaat	5 mg/ml; flacon 3 ml	3,36	Inductie: 15 mg per week (2-4 doses), daarna 15 mg elke 2 tot 4 weken (6-12 doses)*	27,- tot 54,- (benadering)
standaard cytarabine	20 mg/ml; flacon 5 ml	4,77	Inductie: 50 mg 2x per week (8 doses) Consol.: 50 mg in week 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14 en 16 (10 doses) Onderh.: 50 mg per 4 weken (4 doses)	105,-
liposomaal cytarabine	10 mg/ml; flacon 5 ml	1.750,00	Inductie: 50 mg in week 1 en 3 (2 doses) Consol.: 50 mg week 5,7,9 en 13 (4 doses) Onderh.: 50 mg per 4 weken (4 doses)	17.500,-

* In de literatuur worden verschillende schema's voor methotrexaat genoemd. In de studie van Glantz is bij neoplastische meningitis van solide tumoren een schema gedurende 4 maanden gebruikt, met in totaal 16 doses van elk 10 mg.¹⁹ In het hematologieprotocol van het UMCG wordt in de inductie fase het gebruik van methotrexaat om de vier dagen afgewisseld met cytarabine.⁷ De duur van de inductie behandeling is afhankelijk van de cytologische respons in de liquor. Na de inductiefase volgen in totaal nog 12 doses met methotrexaat.

5.b. Bijzonderheden

Geen.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van liposomaal cytarabine

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant claimt een therapeutische meerwaarde van liposomaal cytarabine ten opzichte van de huidige standaardbehandeling met cytarabine. Door de betere farmacokinetiek zou liposomaal cytarabine resulteren in een significant betere respons en een betere kwaliteit van leven.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

In beperkt onderzoek lijkt liposomaal cytarabine ten opzichte van standaard cytarabine na 4 weken een voordeel te hebben in het percentage bevestigde cytologische conversie en het gelijktijdig ontbreken van neurologische progressie. Bij kleine patiëntenaantallen lijkt een trend zichtbaar in verlenging van de tijd tot neurologische progressie (liposomaal vs. standaard cytarabine 77 vs. 48 dagen), maar er is geen statistisch significant verschil aangetoond. Wat betreft overleving is geen relevant verschil (97 vs. 96 dagen) gevonden. In het beperkte klinische onderzoek dat is verricht met liposomaal cytarabine is niet aangetoond dat dit middel een statistisch significant betere kwaliteit van leven geeft dan behandeling met standaard cytarabine. Liposomaal cytarabine heeft in vergelijking tot standaard cytarabine het voordeel van een beperkt aantal intrathecale injecties (4 versus 12 injecties tijdens de eerste twee maanden van de behandeling en 4 versus 10 in de daarop volgende maanden). Hierdoor voorkomt liposomaal cytarabine in principe de noodzaak tot plaatsing van een Ommaya reservoir en de voor de patiënt belastende complicaties die hieraan verbonden zijn.

7. CFH-advies

7.a. Achtergrond

Het huidige CFHadvies voor cytarabine luidt:

Cytarabine mag alleen worden voorgeschreven door of op aanwijzing van een specialist met ervaring op oncologisch gebied.

Dit advies wordt uitgebreid met een zin over de behandeling van lymfomateuze meningitis.

7.b. CFH Advies

Cytarabine mag alleen worden voorgeschreven door of op aanwijzing van een specialist met ervaring op oncologisch gebied.

[positief] Bij de behandeling van lymfomateuze meningitis heeft liposomaal cytarabine in vergelijking tot standaard cytarabine het voordeel van een beperkt aantal intrathecale injecties (4 versus 12 injecties tijdens de eerste twee maanden van de behandeling en 4 versus 10 in de daarop volgende maanden). Hierdoor voorkomt liposomaal cytarabine in principe de noodzaak tot plaatsing van een Ommaya reservoir en de voor de patiënt belastende complicaties die hieraan verbonden zijn.

8. Literatuur

1. EPAR liposomaal cytarabine (Depocyte®). EMEA, Londen.
2. EMEA Vragen en antwoorden inzake de intrekking van de aanvraag tot wijziging van de vergunning voor het in de handel brengen van Depocyte. Londen, 29 juni 2006.
3. Farmacotherapeutisch Kompas. Loenen, van AC (hoofdred.). CVZ, Diemen, 2007.
4. DeAngelis LM, Boutros D. Leptomeningeal metastasis. Cancer Invest. 2005; 23:145-54.
5. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. J Clin Oncol. 2005; 23(15):3605-13.
6. Chamberlain MC, Nolan C, Abrey LE. Lymphomatous meningitis: incidence, prognosis and treatment. Am J Cancer. 2002; 1(6):423-34.
7. Richtlijn Leptomeningeale metastasen van solide tumoren. Landelijke Werkgroep Neuro-Oncologie (LWNO), 2006. www.oncoline.nl.
8. Boogerd w, Bois du WFJ, Teepe JLJM et al. Richtlijn 'Leptomeningeale metastasen van solide tumoren'. Ned Tijdschrift Geneesk. 2007; 151:123-8.

9. Chamberlain MC, Nolan C, Abrey LE. Leukemic and lymphomatous meningitis: incidence, prognosis and treatment. *J Neurooncol.* 2005; 75(1):71-83.
10. Chowdhary S, Chamberlain M. Leptomeningeal metastases: current concepts and management guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2005; 3(5):693-703.
11. Colocci N, Glantz M, Recht L. Prevention and treatment of central nervous system involvement by non-Hodgkin's lymphoma: a review of the literature. *Semin Neurol.* 2004; 24(4):395-404.
12. Hematologie protocollen. Profylaxe en behandeling van meningeale leukemie en meningeaal lymfoom. UMCG, Groningen, 2005. www.hematologiegroningen.nl/content/a1-2-1.
13. Liposomal cytarabine: new drug. Lymphomatous meningitis: no better than standard cytarabine. *Prescrire Int.* 2006;15(81):11-2.
14. Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol.* 1999; 17(10):3110-6.
15. Howell SB. Liposomal cytarabine for the treatment of lymphomatous meningitis. *Biol Ther Lymphoma.* 2003; 6(1):10-4.
16. Grossman SA, Finkelstein DM, et al. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1993; 11(3):561-9.
17. Gleissner B, Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *Lancet neurol.* 2006; 5: 443-52.
18. Mazhar D, Stebbing J, Lewis R et al. The management of meningeal lymphoma in patients with HIV in the era of HAART: intrathecal depot cytarabine is effective and safe. *Blood.* 2006; 107:3412-4.
19. Glantz MJ, Jaeckle KA, Chamberlain MC, et al. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Cancer Res.* 1999; 5(11):3394-402.
20. DeAngelis L.M. Current diagnosis and treatment of leptomeningeal metastasis. *J Neurooncol.* 1998; 38: 245-52.
21. Berg SL, Chamberlain MC. Systemic chemotherapy, intrathecal chemotherapy, and symptom management in the treatment of leptomeningeal metastasis. *Curr Oncol Rep.* 2003; 5: 29-40.
22. Larson S, Schall G, DiChiro G. The influence of previous lumbar puncture and pneumoencephalography on the incidence of unsuccessful radioisotope cisternography. *J Nucl Med.* 1971; 12: 555-7.
23. Sandberg DI, Bilsky MH, Souweidane MM, et al. Ommaya reservoirs for the treatment of leptomeningeal metastases. *Neurosurgery.* 2000; 47(1):49-54.
24. Chamberlain MC, Kormanik PA, Barba D. Complications associated with intraventricular chemotherapy in patients with leptomeningeal metastases. *J neurosurg* 1997; 87:694-9.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 november 2007.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 17 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Kostenprognose van opname van liposomaal cytarabine (Depocyte®) in de beleidsregel dure geneesmiddelen

1. Inleiding

De NZA heeft het CVZ verzocht om advies uit brengen over de geprognoseerde kosten voor liposomaal cytarabine (Depocyte®) voor de behandeling van patiënten met lymfomateuze meningitis in de periode tussen 2007 en 2009. Dit gebeurt in het kader van de toetsing van het in de Beleidsregel dure geneesmiddelen vastgelegde kostencriterium. Deze toetsing vormt samen met de therapeutische waardebeoordeling en de vraagstelling doelmatigheidstoets de basis voor het besluit over de voorlopige opname van een geneesmiddel in de beleidsregel dure geneesmiddelen. Hierbij wordt uitgegaan van het verwachte gebruik met als uitgangspunt de patiëntendoelgroep waarvoor het CVZ heeft aangegeven dat het middel gezien het belang van de volksgezondheid in de beleidsregel moet worden opgenomen. Het eventuele gebruik buiten deze indicatie wordt niet in deze kostenprognose meegenomen omdat dit voor de opname in de beleidsregel niet relevant is.

Een schatting van de totale kosten van het gebruik van een intramuraal geneesmiddel ten behoeve van de opname in de beleidsregel dure geneesmiddelen wordt gemaakt op basis van de volgende determinanten:

- de indicatie waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld
- het aantal patiënten met deze indicatie
- de dosering van het geneesmiddel
- de duur van de behandeling
- de prijs van het geneesmiddel
- de wijze waarop het geneesmiddel wordt gefinancierd

In het beperkte klinische onderzoek dat is verricht met liposomaal cytarabine is niet aangetoond dat dit middel een statistisch significant betere kwaliteit van leven geeft dan behandeling met standaard cytarabine.^{1,2} Een meerwaarde van liposomaal cytarabine kan worden toegekend door de veel minder frequente toediening (6 versus 18 injecties). Door het kleinere aantal injecties neemt de kans op injectie-gerelateerde complicaties af. Ook is plaatsing van een Ommaya reservoir, hetgeen een neurochirurgische ingreep behoeft, in de meerderheid van de gevallen niet noodzakelijk.

2. Uitgangspunten

2.1 Indicatie

Liposomaal cytarabine is geïndiceerd voor intrathecale behandeling van lymfomateuze meningitis

2.2 Aantal patiënten

Op basis van gegevens uit Nederlandse kankerregistraties (www.ikcnet.nl, 2003) wordt geschat dat er jaarlijks gemiddeld 3250 nieuwe lymfomen worden gediagnosticeerd. Ongeveer 10 procent van deze patiënten ontwikkelen lymfomateuze meningitis.^{3,4} Dat betekent dat er in theorie maximaal 325 patiënten in aanmerking zouden komen voor behandeling met liposomaal cytarabine, maar op dit moment is het onduidelijk welk percentage van deze patiënten in de dagelijkse praktijk zal worden behandeld met dit geneesmiddel. Aangezien er patiënten zullen zijn die zullen stoppen met behandeling of vroegtijdig overlijden is het aannemelijk dat slechts een beperkt percentage van de patiënten met lymfomateuze meningitis met liposomale cytarabine behandeling zal starten. De fabrikant suggereert dat 228 patiënten (70% van 325 patiënten) in aanmerking komen voor liposomaal cytarabine waarbij gerefereerd wordt aan een plotselinge toename van het aantal ampullen in België, na een vergoedingsbesluit, van 0.3 naar 22 ampullen per maand (na correctie van de aanvrager). Indien Tabel 10 (de vergoedingsstatus in de EU), Tabel 11 (aantal verkochte ampullen in individuele landen van de EU) en de overweging dat dit middel al vanaf 11 juli 2001 goedgekeurd is in beschouwing worden genomen is het geschatte aantal van 228 patiënten aan de hoge kant. Indien wordt uitgegaan van het gemiddelde aantal ampullen per patiënt (5.5 ampullen per patiënt), zoals is voorgesteld door de aanvrager, betekent dat dat het aantal patiënten dat behandeld is met liposomaal cytarabine in andere individuele EU-landen met veel groter

inwonersaantal zoals Duitsland (n=171), UK (n=68) en Frankrijk (n=92) nog onder dit aantal van 228 in Nederland ligt. Indien er van wordt uitgegaan dat in Nederland zelfs 5 keer zoveel gebruik zal worden gemaakt van liposomaal cytarabine als nu in Duitsland kan in deze kostenprognose ervan worden uitgegaan dat maximaal (171 keer 5 keer 16.4 (aantal inwoners NL in mln.)/82.4 (aantal inwoners DE in mln.)) 170 patiënten met liposomaal cytarabine zullen worden behandeld.

Dosering en duur van het gebruik

Op basis van de resultaten zoals gerapporteerd in de klinische studie¹ kan worden aangenomen dat deze patiënten gemiddeld 5.5 behandelingscycli, en dus ampullen, zullen ontvangen.

Kosten

Liposomaal cytarabine kost €1.750 per injectie (behandelingscyclus). Een behandelkuur van 5,5 behandelingscycli kost per gemiddelde patiënt €9.625.

3. Kostenprognose

Naar schatting komen er per jaar 170 patiënten in aanmerking voor behandeling met liposomaal cytarabine. Gebruik van liposomaal cytarabine kost dus totaal ongeveer € 1.636.000 per jaar. De geprognoseerde kosten van liposomaal cytarabine voldoen hiermee niet aan het in de beleidsregel dure geneesmiddelen gestelde kostencriterium van 0.5% van de kosten van het totale intramurale geneesmiddelenbudget.

4. Referenties

1. Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, Shapiro W, Swinnen L, Rozental JR et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999; 17(10):3110-3116.
2. Howell SB. Liposomal cytarabine for the treatment of lymphomatous meningitis. *Biological Therapy of Lymphoma* 2003; 6(1):10-14.
3. Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 2005; 23(15):3605-3613.
4. DeAngelis LM, Boutros D. Leptomeningeal metastasis. *Cancer Invest* 2005; 23(2):145-154.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 november 2007

Vraagstelling doelmatigheidstoets liposomaal cytarabine (Depocyte®) bij lymfomateuze meningitis

Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft de beoordeling van de vraagstelling doelmatigheidstoets vastgesteld voor liposomaal cytarabine voor de behandeling van lymfomateuze meningitis.

<i>Vraagstelling doelmatigheid</i>	Wat is de doelmatigheid van liposomaal cytarabine in de dagelijkse praktijk bij de behandeling van lymfomateuze meningitis (3 jaar na opname in de beleidsregel).
<i>Patiëntenpopulatie</i>	Patiënten met lymfomateuze meningitis.
<i>Vergelijkende behandeling</i>	De gebruikelijke behandeling voor lymfomateuze meningitis is vrij cytarabine of methotrexaat.
<i>Effectiviteit</i>	Aantal gewonnen voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's); aantal gewonnen levensjaren.
<i>Kosten</i>	Directe medische kosten
<i>Incrementele kosten-effectiviteit</i>	Kosteneffectiviteitsanalyse KEA (kosten per gewonnen effect) en KUA kostenutiliteitsanalyse (kosten per QALY).
<i>Model</i>	Een besliskundig model waarbij patiënten per behandelarm (liposomaal cytarabine en vrij cytarabine) worden onderverdeeld in patiënten met Ommaya en zonder Ommaya reservoir en vervolgens in responders en non-responders De tijd na behandeling die een patiënt progressievrij of met progressie doormaakt wordt uiteindelijk gebruikt om het aantal gewonnen levensjaren en/of QALY's te berekenen.
<i>Tijdshorizon</i>	Levenslang.
<i>Doelmatigheidsindicatie</i>	De doelmatigheidsindicatie is uitgedrukt in kosten per QALY en kosten per gewonnen levensjaar en is gebaseerd op de registratiestudie van liposomale cytarabine en Belgische kostengegevens geanalyseerd met behulp van het beschreven model.
<i>Uitkomstenonderzoek</i>	Beschrijving van de te verzamelen gegevens op basis waarvan de doelmatigheid van liposomaal cytarabine wordt geanalyseerd én een uitspraak over de doeltreffende toepassing van liposomaal cytarabine in de dagelijkse praktijk kan worden gedaan.
<i>Gegevensverzameling doelmatigheid</i>	Patiënten met lymfomateuze meningitis die behandeld worden met liposomaal cytarabine in de dagelijkse Nederlandse klinische praktijk zullen geïnccludeerd worden in de Nederlandse prospectieve studie. Gegevens over patiënten die behandeld worden met vrij cytarabine of methotrexaat zullen retrospectief worden verzameld. Van deze patiënten zal informatie worden verzameld over:

- de diagnose (primaire tumor, lymfomateuze meningitis) en overige patiëntkenmerken;
- gebruik van liposomaal cytarabine (dosering, datum), gebruik Ommaya reservoir, andere medicatie, radiotherapie;
- klinisch beloop, symptomen lymfomateuze meningitis, progressie, overleving, bijwerkingen;
- kwaliteit van leven (Karnofsky Performance Score, EQ5D).

Gegevensverzameling doeltreffende toepassing

Gegevens die inzicht geven in de doeltreffende toepassing van liposomaal cytarabine in Nederland zijn:

- diagnose patiënt (primaire tumor, lymfomateuze meningitis) en overige patiëntkenmerken (demografie);
- gebruik van liposomaal cytarabine (aantal en frequentie injecties), gebruik Ommaya reservoir;
- klinisch beloop, overleving, kwaliteit van leven, progressie, bijwerkingen;
- comediatie, radiotherapie, comorbiditeit.

Duur gegevensverzameling Randvoorwaarden en knelpunten

Maximaal 2.5 jaar.

Knelpunten en randvoorwaarden die van belang zijn voor de uitvoering van het uitkomstenonderzoek:

- bepaling van DBC tarief voor het Ommaya reservoir;
- documenteren van voldoende patiëntgegevens;
- onduidelijkheid over deelname van centra aan studie;
- verzamelen van effectparameters in het uitkomstenonderzoek

Lopend onderzoek en aanvullende gegevens

Er zijn geen lopende onderzoeken en/of aanvullende gegevens die gebruikt kunnen worden bij de uitvoering van het uitkomstenonderzoek.

Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor liposomaal cytarabine bij lymfomateuze meningitis onvoldoende is uitgewerkt. De CFH is van oordeel dat een aantal aanpassingen noodzakelijk zijn voor een goede bepaling van de doelmatigheid op t=3 jaar:

- de aanvrager zal het model dat gebruikt zal gaan worden op t=3 jaar moeten herzien; de CFH blijft twijfels houden bij de structuur van het model waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen responders en non-responders.
- het heeft de voorkeur om de gegevens over de vergelijkende behandeling ook prospectief te verzamelen. Indien dat om praktische redenen niet mogelijk is zal de aanvrager de volgende zaken moeten onderbouwen:
 - hoe wordt gewaarborgd dat bij de selectie van de controles niet vertekening (bias) optreedt in vergelijking met de patiënten die met liposomaal cytarabine worden behandeld?
 - hoe worden dezelfde gegevens zoals die prospectief bij het liposomaal cytarabine behandelde patiënten worden verzameld ook retrospectief verzameld?

1. Inleiding

De NZa heeft het CVZ verzocht advies uit te brengen over de voorlopige opname in de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen van liposomaal cytarabine (Depocyte®). De toetsing door het CVZ betreft de therapeutische waardebeoordeling, de kostenprognose en de vraagstelling van de doelmatigheidstoets van liposomaal cytarabine, conform de richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek.¹⁻³ Het uitgangspunt voor de doelmatigheidstoets vormt de patiëntenpopulatie waarvoor liposomaal cytarabine is geregistreerd én waarvoor het CVZ een specifieke therapeutische meerwaarde heeft vastgesteld. De vraagstelling doelmatigheidstoets beschrijft het uitkomstenonderzoek dat uitgevoerd gaat worden om inzicht te krijgen in de doelmatigheid, de kosteneffectiviteit, van liposomaal cytarabine in de dagelijkse praktijk. In het uitkomstenonderzoek worden naast gegevens die van belang zijn voor het vaststellen van de doelmatigheid, ook gegevens verzameld waarmee een uitspraak over het doelmatige gebruik van het middel in Nederland mogelijk is. Naast een beschrijving van de methode en de te verzamelen gegevens worden ook de randvoorwaarden en knelpunten aangegeven.

De CFH heeft de vraagstelling doelmatigheidstoets beoordeeld, aan de hand van de volgende uitgangspunten:

- literatuuronderzoek naar kosteneffectiviteit;
- onderzoeksvraag;
- doelmatigheidsindicatie: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, uitkomstmaten, tijdshorizon, model, incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar
- uitkomstenonderzoek: patiëntenpopulatie, vergelijkende behandeling, gegevens uitkomstenonderzoek, vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar, doeltreffende toepassing van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk;
- uitvoerbaarheid;
- randvoorwaarden en knelpunten;
- bestaand en lopend onderzoek.

De CFH heeft op basis van de beschikbare informatie vooral aandacht besteed aan de relevantie en haalbaarheid van het onderzoeksvoorstel.

Op basis van de resultaten van het uitkomstenonderzoek zal over ten hoogste 3 jaar een beoordeling van de doelmatigheid plaatsvinden. Deze beoordeling van de doelmatigheid zal samen met de herbeoordeling van de therapeutische waarde en het kosten criterium gebruikt worden om tot een oordeel over de definitieve plaatsing van liposomaal cytarabine in de beleidsregel dure geneesmiddelen te komen.

2. Literatuuronderzoek

De aanvrager heeft geen specifiek literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van liposomaal cytarabine uitgevoerd. De CFH heeft op 26 juli 2007 additioneel literatuuronderzoek ter ondersteuning van het uitkomstenonderzoek van liposomaal cytarabine uitgevoerd in PubMed, EMBASE en OHE-HEED/HTA databases met zoektermen 'liposomal cytarabine' or 'depocyte' en in combinatie met de zoektermen 'cost' or 'cost-effectiveness' or 'cost-utility'. Geen additionele publicaties zijn gevonden. Een additionele search met dezelfde zoektermen in Google leverde één additionele publicatie op: een rapport van de Scottish Medicines Consortium van 8 april 2005.⁴ In dit rapport wordt het gebruik van liposomaal cytarabine voor de behandeling van lymfomateuze meningitis niet aanbevolen voor vergoeding omdat het effect op symptoomverbetering onduidelijk is gedefinieerd en de kosteneffectiviteit niet aangetoond is.

Conclusie: De aanvrager dient een actueel literatuuronderzoek te presenteren na 3 jaar.

3. Onderzoeksvraag

Het primaire doel van het uitkomstenonderzoek is het antwoord op de vraag of de toepassing van liposomaal cytarabine bij de geregistreerde indicatie in de dagelijkse praktijk doelmatig is; dat wil zeggen dat de investering in liposomaal cytarabine in verhouding staat tot de gezondheidswinst en de eventuele financiële besparingen die het bewerkstelligt. Daarnaast kunnen de gegevens die in het uitkomstenonderzoek verzameld worden ook worden ingezet ten behoeve van een bepaling van de doeltreffende toepassing van liposomaal cytarabine in de dagelijkse praktijk (secundair doel).

Bij de voorlopige opname van liposomaal cytarabine in de Beleidsregel Dure Geneesmiddelen (t=0) dient de aanvrager een vraagstelling doelmatigheidstoets op te stellen. Een onderdeel van deze vraagstelling is een schatting van de incrementele kosteneffectiviteit van liposomaal cytarabine in vergelijking met de vergelijkende behandeling, de doelmatigheidsindicatie. De doelmatigheidsindicatie is veelal gebaseerd op gegevens uit de registratiestudies en Nederlandse kostengegevens. Het vaststellen van een doelmatigheidsindicatie heeft niet als primair doel een bepaling van de doelmatigheid van liposomaal cytarabine op t=0, maar is noodzakelijk om vast te stellen welke gegevens in het uitkomstenonderzoek verzameld dienen te worden voor de bepaling van de doelmatigheid op t=3 jaar. Daarbij gaat het met name om gegevens die kritisch zijn voor de vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit. Het tweede onderdeel van de vraagstelling beschrijft vervolgens de opzet van het uitkomstenonderzoek om deze gegevens te verzamelen en te gebruiken om de incrementele kosteneffectiviteit van liposomaal cytarabine in vergelijking tot de standaardtherapie in de dagelijkse praktijk vast te stellen.

De aanvrager heeft zowel de doelmatigheidsindicatie als het uitkomstenonderzoek in de vraagstelling doelmatigheid uitgewerkt; de doelmatigheidsindicatie is beschreven op basis van een Belgisch rapport⁵ en daarnaast heeft de aanvrager een uitgebreide beschrijving van het uitkomstenonderzoek toegevoegd.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager het onderscheid en de relatie tussen de doelmatigheidsindicatie en het uitkomstenonderzoek voldoende heeft uitgewerkt in een model en uitkomstenonderzoek.

4. Doelmatigheidsindicatie

De doelmatigheidsindicatie wordt beschreven in het rapport 'Health Economic Evaluation of DepoCyte in Lymphomatous Meningitis in Belgium'.⁵

4.1. *Patiëntenpopulatie*

De vaststelling van de doelmatigheidsindicatie is gebaseerd op klinische studiegegevens uit de registratiestudie, die zijn beschreven in twee publicaties.^{6,7} In deze klinische studie zijn de met liposomaal cytarabine behandelde patiënten bij lymfomateuze meningitis vergeleken met patiënten die zijn behandeld met vrij cytarabine. Het gaat hierbij altijd om patiënten met histologisch bewezen lymfomen met een positieve liquor en een Karnofsky Performance Score > 50%.

4.2. *Vergelijkende behandeling*

Voor de doelmatigheidsindicatie is liposomaal cytarabine vergeleken met vrij cytarabine. Er is geen vergelijking gemaakt met methotrexaat.

4.3. Uitkomstmaten – effectiviteit en kosten

Primaire uitkomstmaten gebruikt in de doelmatigheidsindicatie zijn overleving en kwaliteit van leven; op basis van de time trade off methode heeft een panel van 6 klinische experts de utiliteiten vastgesteld voor progressie en geen progressie. Op basis van de overleving, utiliteiten en de kosten worden vervolgens de incrementele kosten per gewonnen levensjaar (IKER) en de incrementele kosten per gewonnen QALY (IKUR) berekend.

Bij de vaststelling van de kosten worden alleen directe medische kosten meegenomen.

Kosten omvatten:

- behandelkosten (medicatie- en procedurekosten);
- kosten met betrekking tot het Ommaya reservoir;
- kosten voor vervanging van Ommaya reservoir.

Bijzondere aandacht is er bij de kostenbepaling voor het Ommaya reservoir, een reservoir dat wordt ingebracht onder de hoofdhuid met een catheter naar de hersenholten zodat de chemotherapeutica rechtstreeks in de cerebrospinale vloeistof kunnen worden geïnjecteerd. De plaatsing van dit reservoir vereist een neurochirurgische ingreep en kan leiden tot infecties en problemen bij de plaatsing. De aanvrager claimt dat het gebruik van liposomaal cytarabine de plaatsing van het Ommaya reservoir overbodig maakt en zo tot een aanzienlijke kostenbesparing leidt.

4.4. Tijdshorizon

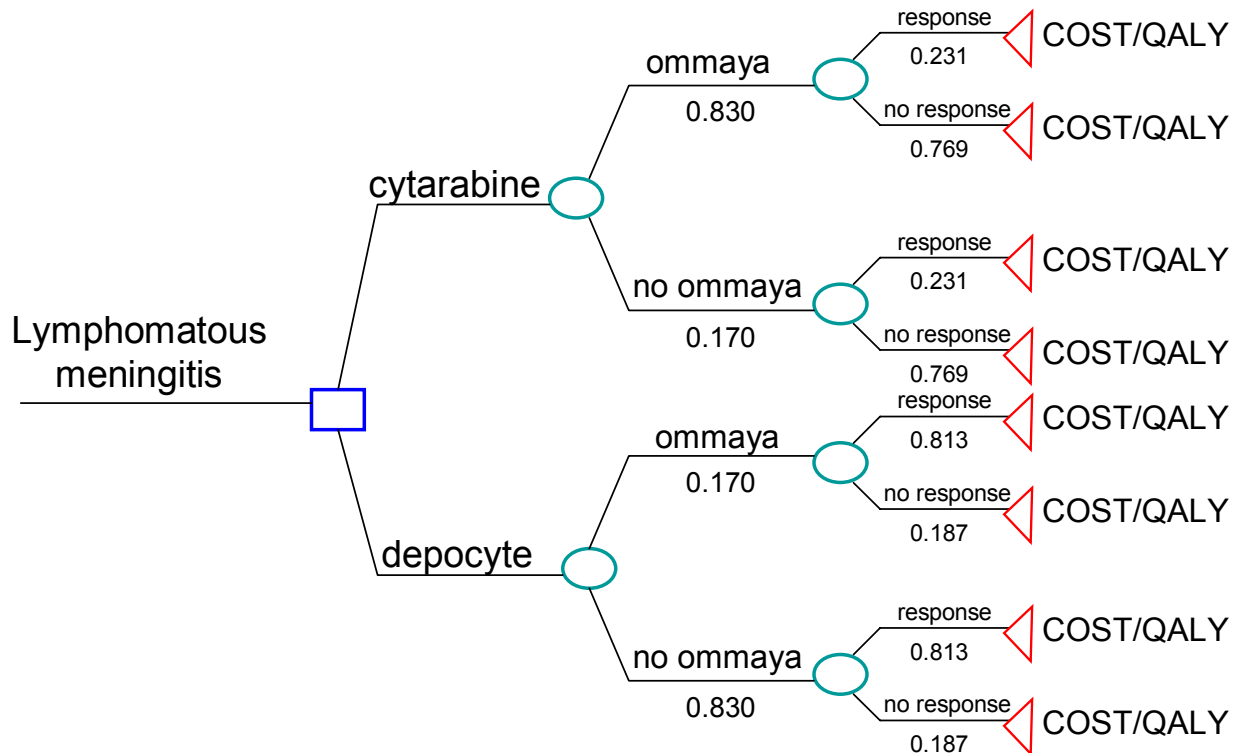
De tijdshorizon van de kosteneffectiviteitsanalyse is levenslang.

4.5. Model

De aanvrager heeft geen elektronische versie van het model toegevoegd aan het rapport. Daarnaast ontbreekt een duidelijke beschrijving van het gebruikte model. Op basis van de beschrijving van de methoden en materialen kan worden aangenomen dat het om een beslistkundig model gaat (zie figuur 1). De volgende uitgangspunten zijn hierbij gebruikt::

- patiënten worden per behandelarm (liposomaal cytarabine en vrij cytarabine) onderverdeeld in Ommaya en geen Ommaya reservoir en vervolgens in responders en non-responders;
- gemiddelde overleving, tijd zonder progressie, tijd in progressie worden geschat voor responders en non-responders;
- verwachte overleving (in jaren) in de liposomaal en vrije cytarabine behandelde patiënten wordt berekend op basis van de verdeling in responders en non-responders;
- gemiddelde utiliteit van patiënten met progressie en zonder progressie wordt bepaald op basis van een expertgroep van zes clinici;
- utiliteiten van responders en non-responders worden bepaald op basis van de verdeling van deze twee groepen in de progressie en progressievrije gezondheidstoestand;
- verwachte QALY's voor liposomaal en vrije cytarabine behandelde patiënten wordt berekend op basis van de verdeling in responders en non-responders;
- van alle patiënten met een Ommaya reservoir zal bij 5.3% (op basis van de literatuur) van de patiënten een vervanging nodig zijn; dit zal leiden tot het duurder worden van de Ommaya tak;
- geschatte kosten voor behandeling (medicatie en procedurekosten) worden bepaald;
- geschatte kosten met betrekking tot het Ommaya reservoir worden bepaald, hierbij wordt ervan uitgegaan dat slechts 17% van de patiënten die met liposomaal cytarabine worden behandeld een Ommaya reservoir gebruikt terwijl 83% van de vrije cytarabine gebruikers een Ommaya reservoir nodig heeft;
- in de base-case analyse zijn de resultaten met behulp van een deterministische benadering berekend;
- gevoeligheidsanalyse is uitgevoerd met een probabilistische analyse, response rates werden normaal verdeeld verondersteld, kosten werden gemodelleerd met behulp van een gamma distributie en utiliteiten met behulp van een beta verdeling.

Figuur 1: Grafische voorstelling model



4.6. Incrementele kosteneffectiviteit op t=0 jaar

De resultaten van de analyse in het rapport op basis van het model laten de volgende resultaten voor liposomaal cytarabine bij lymfomateuze meningitis zien:

De incrementele kosten per gewonnen levensjaar voor liposomaal cytarabine in vergelijking met vrij cytarabine zijn €14,648, de incrementele kosten per gewonnen QALY zijn €28,197.

De gevoeligheidsanalyse laat zien dat 92% van de probabilistische simulaties beneden de €50,000 per gewonnen levensjaar zitten, 72% van de probabilistische simulaties zitten beneden de €50,000 per QALY. Op basis van univariate analyses is de invloed van een aantal kritische parameters op de IKER en IKUR bepaald. Vooral het percentage gebruik Ommaya reservoir bij behandeling met liposomaal cytarabine, de respons van de behandelingen, het aantal toedieningen vrij en liposomaal cytarabine en in mindere mate de prijs van liposomaal cytarabine hebben een groot effect op de IKER en IKUR. De kans op vervanging van het Ommaya reservoir en de utiliteiten bij de gezondheidstoestanden progressie en progressievrij hebben minder effect op de IKER.

Conclusies:

- De CFH is van oordeel dat de benadering in de farmaco-economische analyse waarbij van responders en non-responders niet correct is. Het lijkt goed mogelijk om op basis van de registratiestudie en een onderverdeling in drie gezondheidstoestanden (geen progressie, progressie en dood) de IKER en IKUR te bepalen.
- In de studie van Howell⁷ wordt aangegeven dat er geen verschil is in totale overleving tussen de liposomale en vrije cytarabine arm. In de farmaco-economische analyse⁵ wordt daarentegen uitgegaan van een toename in totale overleving bij de patiënten die met liposomale cytarabine worden behandeld in vergelijking met de patiënten die met vrij

cytarabine worden behandeld. Dat is in tegenspraak; de CFH is van oordeel dat de toename in de overleving in de farmaco-economische evaluatie dus niet bepalend is.

- Het response percentage in het model is onafhankelijk van het al dan niet aanbrengen van een Ommaya reservoir. Deze aanname is niet logisch en niet onderbouwd.
- In de farmaco-economische analyse worden alleen directe kosten meegenomen, omdat deze volgens de aanvrager het meest relevant zijn. Gezien de patiëntenpopulatie en de ernst van de ziekte is de CFH van oordeel dat het meenemen van andere kostentypen de berekende kosteneffectiviteit nauwelijks zal beïnvloeden.
- De aanname met betrekking tot het gebruik van de Ommaya reservoir in de liposomale en vrije cytarabine groep is onvoldoende onderbouwd.⁵ De sensitiviteitsanalyse die de aanvrager heeft toegevoegd geeft echter voldoende inzicht in het effect van de hoogte van het gebruik van het Ommaya reservoir op de IKER en IKUR.

5. Uitkomstenonderzoek

De aanvrager beschrijft uitkomstenonderzoek waarvan de gegevens gebruikt zullen worden om de incrementele kostenutiliteit van liposomaal cytarabine in de dagelijkse praktijk te bepalen en de doeltreffende toepassing gebruik van liposomaal cytarabine in de dagelijkse Nederlandse praktijk vast te stellen.

5.1 *Patiëntenpopulatie*

Patiënten die behandeld zullen worden met liposomaal cytarabine zullen meegenomen worden in het uitkomstenonderzoek. Tegelijkertijd zal er retrospectief één patiënt, die in de twaalf maanden voorafgaand aan het uitkomstenonderzoek met vrij cytarabine of methotrexaat behandeld werd, worden geselecteerd. Hoewel dit niet specifiek wordt benoemd zal het hier (waarschijnlijk) gaan om patiënten die behandeld worden voor lymfomateuze meningitis.

5.2 *Vergelijkende behandeling*

De aanvrager geeft aan dat de patiënten met een vergelijkende behandeling vrij cytarabine/methotrexaat retrospectief in dit uitkomstenonderzoek zullen worden meegenomen.

5.3 *Gegevens uitkomstenonderzoek*

De volgende gegevens worden in het uitkomstenonderzoek verzameld:

- de diagnose (primaire tumor, lymfomateuze meningitis) en overige patiëntkenmerken;
- gebruik van liposomaal cytarabine (dosering, datum), gebruik Ommaya reservoir, andere medicatie, radiotherapie;
- klinisch beloop, symptomen lymfomateuze meningitis, progressie, overleving, bijwerkingen;
- kwaliteit van leven (Karnofsky Performance Score, EQ5D).

De gegevensverzameling vindt plaats door middel van een case report form die kan worden ingevuld. De eerste keer zal een dergelijke case report form voor de start van behandeling met liposomaal cytarabine worden ingevuld. Vervolgens zullen dergelijke case report forms meerdere keren worden ingevuld; in elk geval elke keer voor een nieuwe injectie. Na beëindiging van therapie of overlijden zal een afsluitende case report form worden ingevuld waarbij de redenen voor beëindiging, de mogelijke bijwerkingen en totale impact van de behandeling door patiënt en arts worden bepaald. Het uitkomstenonderzoek stopt indien een patiënt overlijdt, stopt met behandeling of zes maanden na inclusie van de laatste patiënt.

5.4. Vaststelling van de incrementele kosteneffectiviteit op t=3 jaar

De incrementele kostenutiliteit van liposomaal cytarabine bij lymfomateuze meningitis zal volgens de aanvrager worden berekend op t=3 jaar op basis van een aantal onderdelen:

- het Belgische model⁵ zoals het gespecificeerd is in de doelmatigheidsindicatie;
- effectiviteit/respons op basis van de gegevens uit de registratiestudie^{6,7};
- dosering van liposomaal cytarabine op basis van gegevens uit het uitkomstenonderzoek;
- kosten op basis van gegevens uit het uitkomstenonderzoek, hierbij zal in eerste instantie alleen worden uitgegaan van directe medische kosten (op basis van DBC tarieven);
- kritische parameters zijn niet gedefinieerd.

5.5. Doeltreffende toepassing van het geneesmiddel in de dagelijkse praktijk

Het uitkomstenonderzoek zal gebruikt worden om een aantal belangrijke aspecten van de doeltreffende toepassing van liposomaal cytarabine bij lymfomateuze meningitis in de dagelijkse praktijk vast te leggen. Hierbij gaat het met name om:

- diagnose patiënt (primaire tumor, lymfomateuze meningitis) en overige patiëntkenmerken (demografie);
- gebruik van liposomaal cytarabine (aantal en frequentie injecties), gebruik Ommaya reservoir;
- klinisch beloop, overleving, kwaliteit van leven, progressie, bijwerkingen;
- comedicatie, radiotherapie, comorbiditeit.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat de aanvrager de opzet van het uitkomstenonderzoek op een aantal punten nader moet uitwerken:

- op basis van het aantal patiënten dat nu al met liposomaal cytarabine in andere Europese landen wordt behandeld is er twijfel in hoeverre voldoende patiënten kunnen worden geïncludeerd voor het uitkomstenonderzoek. Het is te adviseren om ook eventuele patiënten uit andere landen die met liposomaal cytarabine worden behandeld in dit onderzoek mee te nemen.
- het heeft de voorkeur om gegevens over de vergelijkende behandeling prospectief te verzamelen omdat in de praktijk niet iedere patiënt met lymfomateuze meningitis liposomaal cytarabine zal gaan gebruiken. Het is dan ook mogelijk om gegevens over overleving, progressie en kwaliteit van leven prospectief te verzamelen. Indien dat niet mogelijk blijkt is retrospectieve verzameling het alternatief.
- het heeft de voorkeur om naast liposomaal cytarabine dan ook vergelijkbare aantallen patiënten die met vrij cytarabine of methotrexaat worden behandeld, te verzamelen.
- aangezien respons slechts een afgeleide parameter is, heeft het de voorkeur om als effectparameters overleving en kwaliteit van leven mee te nemen.

6. Uitvoerbaarheid

De aanvrager heeft de uitvoerbaarheid van het uitkomstenonderzoek voor liposomaal cytarabine bij lymfomateuze meningitis niet verder benoemd. De aanvrager geeft aan dat het observationele onderzoek zal worden uitgevoerd door de clinical research associates van Mundipharma.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat het nog onduidelijk is in hoeverre voldoende patiënten en artsen kunnen/willen participeren in dit uitkomstenonderzoek. Gezien het beperkte aantal patiënten dat behandeld zal worden met liposomaal cytarabine is een hoge respons van patiënten en artsen van groot belang voor de slagingskans van dit uitkomstenonderzoek. Daarnaast adviseert de CFH het uitkomstenonderzoek door een onafhankelijke partij uit te laten voeren.

7. Knelpunten en randvoorwaarden

De aanvrager benoemt een aantal randvoorwaarden en knelpunten voor het uitvoeren van het uitkomstenonderzoek naar liposomaal cytarabine bij lymfomateuze meningitis:

- bepaling van DBC tarief voor het Ommaya reservoir;
- documenteren van voldoende patiëntgegevens;
- onduidelijkheid over deelname van centra aan studie (zie ook Uitvoerbaarheid);
- verzamelen van effectparameters in het uitkomstenonderzoek.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat met name de onduidelijkheid over het aantal patiënten dat kan worden geïncorporeerd een belangrijk knelpunt is.

8. Bestaand en lopend onderzoek

De aanvrager geeft geen indicatie over welke bestaande gegevensverzamelingen of lopend onderzoek mogelijk gebruikt zouden kunnen worden voor dit uitkomstenonderzoek.

Conclusie: De CFH is van oordeel dat gezien het kleine aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met liposomaal cytarabine mogelijk internationaal lopend onderzoek zou kunnen worden gebruikt om additionele gegevens te verzamelen. Het is op dit moment echter onduidelijk in hoeverre dergelijke gegevens beschikbaar zijn.

9. Eindconclusie

De CFH is van oordeel dat de vraagstelling doelmatigheid voor liposomaal cytarabine bij lymfomateuze meningitis onvoldoende is uitgewerkt. De CFH is van oordeel dat een aantal aanpassingen noodzakelijk blijven voor een goede bepaling van de doelmatigheid op t=3 jaar:

- de aanvrager zal het model dat gebruikt zal gaan worden op t=3 jaar moeten herzien; de CFH blijft twijfels houden bij de structuur van het model waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen responders en non-responders.
- het heeft de voorkeur om de gegevens over de vergelijkende behandeling ook prospectief te verzamelen. Indien dat om praktische redenen niet mogelijk is zal de aanvrager de volgende zaken moeten onderbouwen:
 - hoe wordt gewaarborgd dat bij de selectie van de controles niet vertekening (bias) optreedt in vergelijking met de patiënten die met liposomaal cytarabine worden behandeld?
 - hoe worden dezelfde gegevens zoals die prospectief bij de liposomaal cytarabine behandelde patiënten worden verzameld ook retrospectief worden verzameld?

10. Literatuurlijst

1. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 1-3-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
2. Kuijpers MR, Toenders WGM. Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. 06/241. 13-4-2006. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
3. Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Handleiding voor kostenonderzoek, methoden en richtlijnprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. 2000. Diemen, College voor Zorgverzekeringen.
4. Scottish Medicines Consortium. Cytarabine 50 mg liposomal suspension for injection (Depocyte). NHS Scotland, editor. 8-4-2005.
5. Health Economics and Disease Management. Health Economic Evaluation of DepoCyte in Lymphomatous Meningitis in Belgium. HEDM, editor. 19-4-2005. Brussels, Belgium.
6. Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, Shapiro W, Swinnen L, Rozental JR et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. J Clin Oncol 1999; 17(10):3110-3116.
7. Howell SB. Liposomal cytarabine for the treatment of lymphomatous meningitis. Biological Therapy of Lymphoma 2003; 6(1):10-14.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 26 november 2007