

FÀRMAC CITARABINA LIPOSOMAL/Meningitis limfomatosa
INFORME PER A LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA
Institut Català d'Oncologia
Servei de Farmàcia. ICO Duran i Reynals
2/6/2005

1.- Identificació del fàrmac:

Citarabina encapsulada en lípids (DepoFoam). Depocyte® 50 mg suspensió 5ml
Excipients: colesterol, 4,1ml/ml trioleïna 1,2mg/ml, dioleoilfosfatidilcolina 5,7mg/ml, dipalmitoilfosfatidilglicerol 1mg/ml, clorur sòdic.
Laboratori SkyePharma (distribució a Espanya Mundipharma).
Us Hospitalari. Facturació a CatSalut. Conservació 2-8°C.
PVL (inclòs IVA): 1.729€/vial

2.- Descripció farmacològica:

2a.- Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA

➤ **EMEA/Espanya (2005)**

- Tractament intratecal de meningitis limfomatosa. En la majoria de pacients aquests tractament formarà part de pal·liació de la simptomatologia

➤ **FDA (4/1999)**

- Tractament intratecal de meningitis limfomatosa (aprovació accelerada, benefici clínic no establert)

2b.- Mecanisme d'acció

Citarabina liposomal (AraCLip) és una nova formulació de citarabina encapsulada en partícules lipídiques multivesiculars (DepoFoam) que actuen com un reservori d'alliberació controlada. Les partícules microscòpiques estan compostes de nombroses càmeres aquoses no concèntriques separades per membranes lipídiques bicapa.

AraC és un fàrmac actiu en front LNH, i la seva administració IT produeix inducció de respostes en malalts amb meningitis limfomatosa (ML). AraC és un fàrmac antimetabolit que inhibeix la síntesis de DNA.

Les dades preclíniques en animals van mostrar que la administració IT d'AraC en la formulació DepoFoam donava lloc a un increment de la semivida de 55 vegades. La justificació de la utilització en ML de AraC-Lip vindria donada pel fet que mantenir nivells més mantinguts de AraC a líquid cefalorraquidi (LCR) podria ser més efectiu.

Grup terapèutic ATC: L01BC

2c.- Posologia

- Dosis recomanada:

- Inducció: 50mg IT cada 14 dies per 2 dosis (setmanes 1 i 3)
- Consolidació: 50mg IT cada 14 dies per 3 dosis (setmanes 5, 7 i 9) seguit per dosis addicional la setmana 13
- Manteniment: 50mg IT cada 28 dies per 4 dosis (setmanes 17, 21, 25 i 29)

- Ajust de dosis per toxicitat:

Si neurotoxicitat, reduir la dosis a 25mg. Si persistència, es recomana suspendre.

- Insuficiència renal o hepàtica: No hi han estudis.

2d.- Farmacocinètica

Les dades farmacocinètiques es disposen de l'estudi fase I (n=19) i de dos estudis de farmacocinètica poblacions (n=11 i n=13). La FDA ha sol·licitat un nou estudi farmacocinètic fase IV.

La DMT seleccionada en base al estudi fase I va ser 75mg, però amb administració concomitant de dexametasona per 5 dies.

Amb les dades disponibles a dia d'avui, la semivida terminal de AraC-Lip administrada IT, ja sigui a nivell lumbar o intraventricular, és 100 a 263 hores (comparativament amb AraC que és 3,4 hores).

La via d'eliminació d'AraC es la metabolització a AraU (metabolit inactiu). La conversió de AraC a AraU és insignificant degut a la petita presència d'enzim a nivell del LCR.

2e.- Efectes adversos

Veure punt 5.

2f.- Interaccions

No s'ha realitzat estudis de la interacció de Ara-Lip amb altres fàrmacs.

No s'ha estudiat l'administració d'AraC-Lip amb altres fàrmacs citotòxics per via IT.

2g.- Contraindicacions

- Hipersensibilitat a AraC o a qualsevol component de la formulació
- Infecció meníngea

2h.- Administració

- Administració IT sense filtre en línia, directament a LCR en reservori intraventricular o directament punció lumbar. Administració lenta en 1-5 minuts. Després de l'administració el malalt s'ha de mantenir tombat durant 1 hora i en observació. S'ha d'utilitzar en 4 hores des de treure'l del vial
- Premedicació
Dexametasona 4mg/12h oral o IV durant 5 dies (inici dia de l'administració de AraC-Lip)
Objectiu: disminució de simptomatologia per aracnoiditis

3.- Avaluació d'eficàcia:

L'assaig clínic fase III en ML és un dels 3 assaigs fase III realitzats amb AraC-Lip. Les dades es van publicar inicialment a l'estudi de Glantz i cols (Glantz J Clin Oncol 1999) (n=28) amb una actualització a l'estudi de Howell 2003 (n=33), que són les dades analitzades per FDA i EMEA.

Els altres dos assaigs són vs metotrexate en malalts amb tumors sòlids (n=61), pivotal de la indicació de carcinomatosis meníngea però sol·licitud rebutjada per FDA (Glantz Clin Can Res 1999), i un fase III vs AraC en meningitis leucèmica, que es va tancar prematurament.

3.1.-Howell SB. Biological Therapy of Lymphoma 2003; 6: 10-14 (n=33) ESTUDI PIVOTAL

Assaig clínic fase III obert, multicèntric, randomitzat que compara AraC-Lip IT vs Arac lliure IT a malalts amb ML demostrada citològicament. La intenció de l'assaig inicialment era ser Fase II, però per la diferència en les tasses s'ha considerat fase III.

- Tractaments:
 - AraC-Lip: com descrit en dosis + premedicació amb dexametasona
 - AraC lliure: Inducció: 50mg IT 2 cops a la setmana fins 8 dosis, consolidació 50mgIT setmanal durant 2 mesos més 1 cops cada 2 setmanes durant 1 mes i manteniment 50mg IT cada mes durant 4 mesos.
- Criteris inclusió: malalts amb ML, Karnofsky >50 i no infecció activa, excepte SIDA.
- Està permès la QT sistèmica excepte MTX dosis alta (>500mg/m²), AraC dosis alta (>2g/m²), tiotepa dosis alta (>300mg/m²) o fàrmacs en fase d'investigació. La distribució de malalts amb QT sistèmica és 57% (n=8) AraC-Lip i 28% (n=4) AraC. Respecte a administració de radioteràpia en SNC, van rebre 23% (n=4) en grup AraC-Lip vs 6% (n=1) en grup AraC.
- Objectiu principal: resposta, definida com citològica conjuntament amb absència de progressió neurològica. La citologia del LCR es realitzava tant en el centre com de manera centralitzada, i aquesta segona opció es la que s'indica en la resposta avaluada.
- Objectius secundaris: temps de resposta, durada de la resposta, qualitat de vida
- Resultats

Dels 33 malalts inclosos en l'estudi, 31 van rebre el tractament.

Segons l'informe d'avaluació de la FDA, només 13 de 31 malalts es pot avaluar la resposta sense observar violacions del protocol i d'ells només 2 dels 13 tenen RC.

De les violacions del protocol s'inclou: rebre tractament sistèmic no permès, absència de revisió patològica central, problemes amb la recolecció de mostres de LCR.

En l'informe de la FDA es mostren les dades de resposta segons diferents escenaris:

1. tots els malalts inclosos les violacions de protocol (n=31)-Menys estricta (inacceptable per la FDA)
2. s'avaluen també els que no s'ha fet avaluació citologia centralitzada i mostra LCR de confirmació en dia no correcte (n=19)
3. s'avaluen també els que no s'ha fet avaluació citologia centralitzada (n=15)
4. només s'avaluen els que compleixen protocol (n=13)- Més estricta

Escenari	AraC-Lip		AraC	
	ITT	Avaluable	ITT	Avaluable
1	11/17 (65%)	11/15 (73%)	7/16 (44%)	7/15 (47%)
2	7/17 (41%)	7/11 (64%)	1/16 (6%)	1/8 (12,5%)
3	3/17 (18%)	3/7 (43%)	1/16 (6%)	1/8 (12,5%)
4	2/17 (12%)	2/6 (33%)	0/16 (0%)	0/7 (0%)

	Escenari 2		Escenari 3	
	AraC-Lip	AraC	AraC-Lip	AraC
N responedors	3	1	7	1
Temps a resposta*	15	13	15	13
Duarada resposta*	38	205	59	205
Temps a recaiguda*	53	218	82	218

*dies

4.- Avaluació de seguretat:

En base a l'estudi Pivotal (>5%) (relatius al n° cicles) i tots els graus

Efecte advers (%)	AraC-Lip	AraC
Aracnoiditis	22%	13%
Astènia	2,2%	8,9%
Confusió	6,7%	0%
Cefalees	23,6%	3,6%
Nausees	9%	3,6%
Somnolència	6,7%	3,6%
Vòmits	7,9%	0%

Freqüència d'aracnoiditis (relativa a n° cicles)

	AraC-Lip	AraC
Tots els graus	16 (22%)	6 (13%)
Grau 3 i 4	6 (8%)	3 (7%)

5.- Avaluació econòmica:

5a.- Cost tractament

Cost comparatiu amb alternatives:

Fàrmac	Cost /dia(€)	Cost/inducció (€)	Cost/tractament complet (€)	CI/tractament complet
AraC-Lip 50mgIT	1.729€	3.458€ (5 dosis)	17.290€(10 dosis)	
AraC Lliure 50mgIT*	1,64€	13,15€(8 dosis)	32,8€(20 dosis)	17.257€
Triple IT* AraC 30mg+MTX 12mg+ Hidrocortisona 20mg	2,07e	16,56€(8 dosis)	41,4€(20 dosis)	17.249€

* Preu vials: ciatarbina 100mg 3,2864€, metotrexate 500mg 24,3641€, hidrocortisona 2,4960€

En aquest anàlisi només està inclòs el cost dels fàrmacs i no consten altres recursos (visites hospitalaries per administració del tractament, preparació de la medicació...).

5b.- Cost-eficàcia incremental

No es realitza aquest càlcul degut als múltiples escenaris descrits que impedeix una conclusió clara.

5c.- Estudis farmacoeconòmics publicats

Només hi ha un treball publicat, però del que només es disposa de l'abstract (Moeremans K, ASH 2004).

- Metodologia: És un anàlisi cost-utilitat que compara AraC-Lip vs AraC en ML des de la perspectiva del National Health Service britànic. Utilitza les dades de l'estudi de Glantz 1999 per després utilitzant un model estimar QALY per cada branca de tractament. Els costos sanitaris s'estimen utilitzant també l'assaig clínic.
- Resultats: Els costos associats a cada branca són 8.275GBP (± 796) AraC-Lip vs 3.238 GBP (± 494) AraC y els beneficis indicats com QALY són 0,27 ($\pm 0,027$) AraC-Lip vs 0,15 ($\pm 0,025$) AraC. El cost incremental per QALY guanyat amb AraC-Lip és 47.764GBP (IC95% 22.921-95.676).

6.- Bibliografia:

- Ficha Tecnica Depocyte.
- EMEA. Scientific Discussion DepoCyt. 2005
- FDA/MPI Finalized US DepoCyt Package Insert.
- FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Application Number 21-041. DepoCyt. Clinical NDA Review.
- Micromedex Drug-Dex, Drug Consults 2005.
- Chamberlain MC i cols. Non-AIDS-related lymphomatous meningitis: combined modality therapy. *Neurol* 1997; 49; 1728-1731.
- Chamberlain MC i cols. Involved-field radiotherapy and intra-Ommaya methotrexate/cytarabine in patients with AIDS-related lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1978-1984.
- Fulton DS i cols. Intrathecal cytosine arabinoside for the treatment of meningeal metastases from malignant brain tumors and systemic tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982; 8: 285-291.
- Glantz MJ i cols. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3110-3116.
- Glantz MJ i cols. A randomized controlled trial comparing intrathecal sustained-release cytarabine (DepoCyt) to intrathecal methotrexate in patients with neoplastic meningitis from solid tumors. *Clin Canc Res* 1999; 5: 3394-3402.
- Howell SB. *Biological Therapy of Lymphoma* 2003; 6: 10-14.

- Moeremans K i cols. Liposomal Cytarabine is cost-effective compared with standard cytarabine for the intrathecal treatment of patients with lymphomatous meningitis. *Blood* 2004; 104: Abstract 267.
- Siegal T i cols. Leptomeningeal metastases: analysis of 31 patients with sustained off-therapy response following combined-modality therapy. *Neurol* 1994; 44: 1463-1469.
- Sandor V i cols. Phase II trial of chemotherapy alone for primary CNS and intraocular lymphoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3000.
- Ziegler JL i cols. Intrathecal chemotherapy in Burkitt's lymphoma. *Br Med J* 1971; 3: 508-512.