

MIFAMURTIDA en osteosarcoma de alto grado no metastásico

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
5/11/2010

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Mifamurtida

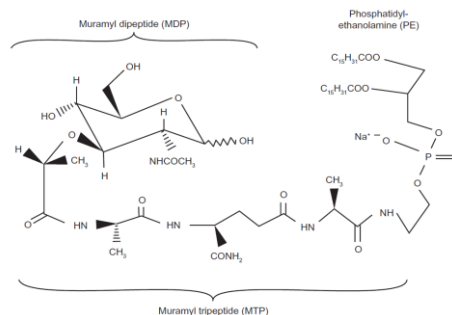
Indicación clínica solicitada: Osteosarcoma

Autores / Revisores: Antonio Monzón Moreno,
Vicente Merino Bohórquez,
M^a Eugenia Rodríguez Mateos. Con la colaboración
del CADIME para la búsqueda bibliográfica.

Un borrador de este informe fue publicado
previamente para recibir propuestas, las cuales
figuran como anexo.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores:

Ver declaración en anexo al final del informe:
No existe conflicto de intereses.



2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Mifamurtida

Nombre comercial: Mepact

Laboratorio: Takeda Ireland Ltd.

Grupo terapéutico. Denominación: Otras citocinas e inmunomoduladores Código ATC: L03AX15

Vía de administración: Intravenosa.

Tipo de dispensación: Uso hospitalario.

Vía de registro: Aprobada por procedimiento centralizado, pendiente de determinación del precio en el Ministerio de Sanidad. Disponible por uso compasivo con conformidad expresa del laboratorio cuando no cumpla la ficha técnica (actualizada a 29/04/2010)

Presentaciones y precio			
Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL con IVA precio por uso compasivo/ 1 vial.
Vial 4 mg	1	665780	3.033,68 euros

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Mifamurtida es un derivado sintético del muramil dipéptido, un componente de la pared celular de Mycobacterium, que tiene efectos inmunoestimulantes similares al muramil dipéptido

natural, aunque con una semivida más larga en el plasma. La mifamurtida es un ligando específico del NOD2, un receptor que se encuentra fundamentalmente en monocitos, células dendríticas y macrófagos. Mifamurtida es un activador potente de monocitos y macrófagos, produciendo citoquinas como el factor de necrosis tumoral, la interleukina 1, 6, 8 y 12 y moléculas de adhesión como el antígeno-1 asociado a la función de los linfocitos y la molécula-1 de adhesión intercelular (1).

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: Mifamurtida está indicado en niños, adolescentes y adultos jóvenes para el tratamiento del osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico después de una resección quirúrgica macroscópicamente completa. Se utiliza en combinación con quimioterapia postoperatoria. Se han establecido la seguridad y la eficacia en estudios realizados en pacientes de 2 a 30 años tras la diagnosis inicial. (1)

EMA: Misma. (2)

FDA: Denegada la autorización según informe NDA 022092 de 9 de mayo de 2007.(consideran que no existe suficiente evidencia a favor de su eficacia) (3)

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

4.3.1. Posología

La dosis recomendada de mifamurtida es de 2 mg/m² de superficie corporal para todos los pacientes. Debe administrarse como terapia adyuvante después de la resección: durante las 12 primeras semanas se administrará dos veces por semana, con al menos 3 días de diferencia, y en las 24 semanas posteriores se administrará una vez a la semana, con un total de 48 infusiones en 36 semanas.

4.3.2. Forma de preparación y administración

Mifamurtida debe reconstituirse, filtrarse mediante el filtro que se proporciona antes de su administración. El producto final es una suspensión liposomal opaca, homogénea, de color blanco a blanquecino, sin partículas visibles y sin espuma ni masas de lípidos. Después de su reconstitución, el filtrado mediante el filtro proporcionado y la posterior disolución, mifamurtida se administra por vía intravenosa durante un periodo de 1 hora. Mifamurtida no debe administrarse mediante una inyección en bolo(1).

4.4 Farmacocinética.

Después de su administración intravenosa en 21 adultos sanos, mifamurtida se eliminó rápidamente del plasma (minutos), lo que produjo una concentración muy baja en plasma de la mifamurtida total (liposomal y libre). El AUC medio fue de 17,0 +/- 4,71 h x nM y la Cmax fue de 15,7 +/- 3,72 nM. En un ensayo separado en 14 pacientes, las curvas de la concentración plasmática media frente al tiempo de la mifamurtida total y libre que se determinaron después de la primera perfusión de mifamurtida y después de una última perfusión 11 ó 12 semanas después, fueron casi superponibles y los valores medios de la AUC de la mifamurtida libre fueron similares después de la primera y la última perfusión. Estos datos indican que ni la mifamurtida total ni la libre se acumularon durante el período de tratamiento.

Seis horas después de la inyección de liposomas con marcaje radiactivo que contenían 6 mg de mifamurtida, se encontró radioactividad en el hígado, el bazo, la nasofaringe, el tiroides y, en menor medida, el pulmón. Los liposomas fueron fagocitados por las células del sistema retículo endotelial. En 2 de 4 pacientes con metástasis pulmonar, la radioactividad se asoció a metástasis pulmonar. La semivida media del material con marcaje radiactivo fue bifásica con una fase alfa de unos 15 minutos y una semivida terminal de aproximadamente 18 horas(1).

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles para esta indicación.

No existen alternativas con las que comparar.

Mifamurtida es un tratamiento que se utiliza como terapia añadida a la terapia estándar de cisplatino, doxorubicina y metotrexato a altas dosis. La adición de ifosfamida es otra opción de tratamiento que puede formar parte también de la terapia estándar.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se realiza una búsqueda bibliográfica en el buscador Gerión de la Biblioteca Virtual del SAS en el subapartado "Bases de datos sobre salud" que busca en las bases de datos siguientes: PubMed, MedLine, Embase, SciELO, CINAHL, IBECS, IME, DOCUMED, CUIDEN, LILACS. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron: "MURAMYL TRIPEPTIDE", "MIFAMURTIDE", "CGP 19835A" todas combinadas con el término booleano "AND" y la palabra clave "OSTEOSARCOMA".

La primera combinación de palabras clave ofrece 32 referencias, la segunda 30 referencias y la tercera 30 referencias, de todas ellas extraemos las más relevantes para nuestra evaluación.

1.- Informe EPAR de la EMA (2) : Describe el ensayo pivotal INT-0133 también denominado CCG-7921 y POG-9351) que ha servido para la aprobación de mifamurtide.

Se enrolaron un total de 793 pacientes de los cuales 115 tenían enfermedad metastásica o irreseccable. 678 pacientes con enfermedad reseccable y no metastásica fueron incluidos en el grupo para el análisis por intención de tratar. 664 pacientes fueron seleccionados para entrar en el estudio. 303 se retiraron durante el tratamiento o la fase de seguimiento en su mayoría por progresión de la enfermedad. 464 pacientes completaron la terapia.

El conjunto de datos para el ITT incluyó 372 hombres y 306 mujeres. La mediana de edad fue de 14 años y la mayoría de los pacientes eran caucásicos. La mayoría tenía el tumor primario localizado en el fémur o en la tibia.

Los pacientes con enfermedad no reseccable o metastásica se analizaron separadamente (INT-0133 "other")

Este estudio se llevó a cabo en 3 fases:

- 1.- Inducción
- 2.- Cirugía (sin medicación de estudio)
- 3.- Terapia de mantenimiento con o sin mifamurtide

Este ensayo establece varios objetivos que incluyen la comparación de regímenes de quimioterapia con o sin ifosfamida para evaluar el efecto de ifosfamida en la respuesta histológica y determinar si mifamurtide puede incrementar la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con osteosarcoma.

2.- Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, Kleiner ES, Betcher D, Bernstein ML et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. J Clin Oncol. 2005 Mar 20;23(9):2004-11: primera evaluación del ensayo INT- 0133. Resultados a los 3 y a los 5 años del diagnóstico.(4)

3. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival-a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2008 Feb 1;26(4):633-8: Segunda evaluación del INT-0133. Resultados a los 4 y a los 6 años del diagnóstico. (5)

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

1.- EMA.

Tabla 1. Modelo general de tabla de resultados de eficacia:

Referencia: Doc.Ref.: EMEA/CHMP/635781/2008 ASSESSMENT REPORT FOR MEPACT

-Nº de pacientes:678

-Diseño: Ensayo randomizado, fase III, abierto, factorial 2x2, con randomización en grupos de 8 y por estratos (administración de ifosfamida, nivel de lactato deshidrogenasa por encima o por debajo del nivel normal, localización del tumor y amputación previa).

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Se establecen 2 regímenes de tratamiento en los que se adiciona ifosfamida y/o mifamurtida a una quimioterapia estándar (doxorubicina + cisplatino + metotrexato a altas dosis):
 Régimen A que recibe quimioterapia estándar sin mifamurtida (sin ifosfamida) = que renombramos como Brazo A.
 Régimen A que recibe quimioterapia estándar con mifamurtida (sin ifosfamida) = que renombramos como Brazo A+.
 Régimen B que recibe quimioterapia estándar con ifosfamida y sin mifamurtida = que renombramos como Brazo B.
 Régimen B que recibe quimioterapia estándar con ifosfamida y con mifamurtida = que renombramos como Brazo B+ La adición de mifamurtida será en adyuvancia y no más tarde de 30 días desde la resección tumoral.

-Criterios de inclusión: pacientes de edad \leq 30 años, con osteosarcoma de alto grado de nuevo diagnóstico (no más de un mes desde la biopsia), intermedular, histológicamente confirmado, sin metástasis. Con función renal, hepática y cardíaca normal. Solo se permite la biopsia para establecer el diagnóstico.

-Criterios de exclusión: osteosarcoma de bajo grado, pacientes con enfermedad metastásica. Historia de pericarditis o endocarditis. No deben haber recibido quimioterapia o radioterapia previa.

-Pérdidas: 303 por progresión de la enfermedad en su mayoría.
 -Tipo de análisis: análisis por intención de tratar

Resultados

Variable evaluada en el estudio	DATOS 2003				DATOS 2006				DATOS 2007				
	Nº PAC	p	HR	IC95%	Nº PAC	P	HR	IC95%	Nº PAC	P	HR	IC95%	
Resultado principal -Breve descripción variable: Supervivencia libre de enfermedad (Supervivencia desde randomización hasta recaída o muerte por osteosarcoma)	MFM	340 (126)	---	1	---	340 (133)	---	1	---	340 (133)	---	1	---
	NO MFM	338 (102)	0,20245	0,74	0,57-0,96	338(107)	0,0623	0,78	0,61-1,01	338 (107)	0,0586	0,78	0,61-1,01
		DATOS 2003				DATOS 2006				DATOS 2007			
Supervivencia global	MFM	340 (85)	---	1	---	340 (100)	---	1	---	340 (100)	---	1	-
	NO MFM	338 (63)	0,0183	0,67	0,48-0,95	338(73)	0,523	0,72	0,53-0,98	338 (73)	0,0313	0,72	0,53-0,97

Epar tablas 7 y 8 (pags 32 y 33/49).

Variable	Pacientes (eventos)	4 años	6 años
Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad IC95%			
No MFM (A/B)	340 (126)	0,609 (0,556-0,667)	0,574 (0,517-0,636)
MFM (A+/B+)	338 (102)	0,696 (0,646-0,750)	0,661 (0,607-0,720)
Probabilidad de supervivencia global IC95%			
No MFM (A/B)	340 (85)	0,773 (0,726-0,823)	0,655 (0,591-0,726)
MFM (A+/B+)	338 (63)	0,838 (0,796-0,881)	0,768 (0,715-0,826)
Probabilidad de supervivencia libre de eventos			
No MFM (A/B)	340 (126)	0,606 (0,553-0,664)	0,578 (0,523-0,640)
MFM (A+/B+)	338 (106)	0,686 (0,635-0,740)	0,646 (0,591-0,706)

Epar tabla 9 (pag 33/49). 4 y 6 años de probabilidad de supervivencia (análisis primario) datos 2003

2.- Meyers 2005:

El ensayo se planteó con un diseño factorial 2x2, que no pudo llevarse a cabo porque se observó interacción entre las variables de intervención (adición de ifosfamida y mifamurtida), además la interacción se mostró en dirección contraria entre una y otra intervención (la adición de ifosfamida al tratamiento estándar parece disminuir la EFS, mientras que la adición de mifamurtida parece aumentar la EFS). Debido a la interacción entre variables, los resultados del ensayo se evalúan como un ensayo de cuatro brazos y no como el ensayo factorial 2x2. En esta situación se considera al brazo A como el tratamiento estándar.

El hecho de que en este ensayo la ifosfamida disminuya la eficacia del tratamiento es opuesto a los resultados de las investigaciones publicadas de eficacia de ifosfamida (Harris 1995; Kung 1993; Miser 1987)

Tabla 2. Resultados de eficacia:

Referencia: Meyers et al. J Clinical Oncology. 2005; 23(9):2004-2011.

Breve descripción: Estudio de eficacia de la adición de mifamurtida e ifosfamida a la quimioterapia estándar en pacientes de osteosarcoma no metastásico.

- **Nº de pacientes:** 677 pacientes (373 hombres y 304 mujeres)
- Ensayo randomizado, fase III, abierto, factorial 2x2, con randomización en grupos de 8 y por estratos (que eran administración de ifosfamida, nivel de lactato deshidrogenasa por encima o por debajo del nivel normal, localización del tumor y resección inicial del tumor o biopsia).
- Se establecen 2 regímenes de tratamiento en los que se adiciona ifosfamida y/o mifamurtida a una quimioterapia estándar (doxorubicina + cisplatino + metotrexato a altas dosis):
Régimen A que recibe quimioterapia estándar sin mifamurtida (sin ifosfamida) = que renombramos como Brazo A.
Régimen A que recibe quimioterapia estándar con mifamurtida (sin ifosfamida) = que renombramos como Brazo A+.
Régimen B que recibe quimioterapia estándar con ifosfamida y sin mifamurtida = que renombramos como Brazo B.
Régimen B que recibe quimioterapia estándar con ifosfamida y con mifamurtida = que renombramos como Brazo B+.
La adición de mifamurtida será en adyuvancia y no más tarde de 30 días desde la resección tumoral.
- **Criterios de inclusión:** pacientes de 30 años de edad o menos, con osteosarcoma de alto grado, intermedular, histológicamente confirmado, sin metástasis. Con función renal, hepática y cardíaca normal.
- **Criterios de exclusión:** osteosarcoma de bajo grado, sarcoma inducido por radiación. No debe haber recibido quimioterapia o radioterapia previa.
- **Variables de eficacia:** EFS (Event-free survival o supervivencia libre de eventos): es el tiempo desde la inclusión en el estudio hasta la aparición de un acontecimiento adverso o último contacto con el paciente. Los acontecimientos adversos podían ser: progresión de la enfermedad, diagnóstico de una segunda neoplasia maligna o muerte antes de la progresión de la enfermedad.
- **Seguridad:** Se registra la toxicidad para todos los pacientes en el estudio.
- **Tipo de análisis:** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

Riesgo relativo de los eventos adversos en los cuatro brazos, considerando al brazo A como brazo de referencia o tratamiento estándar:

	Riesgo relativo de eventos adversos	IC(95%)	P
Brazo A (n=172)	1		
Brazo A+(n=168)	1	0,71 a 1,5	0,88
Brazo B (n=167)	1,3	0,93 a 1,9	0,12
Brazo B+ (n=170)	0,78	0,54 a 1,2	0,22

Se observa que el riesgo de eventos adversos es mayor en el brazo B (añadir al tratamiento estándar ifosfamida), aunque sin diferencia estadísticamente significativa, también se observa que el menor riesgo de eventos adversos existe en el brazo B+ (añadir al tratamiento estándar ifosfamida y mifamurtida), aunque sin diferencia estadísticamente significativa.

	Probabilidad de EFS a los 3 años	Probabilidad de EFS a los 5 años
Brazo A	71%	64%
Brazo A+	68%	63%
Brazo B	61%	56%
Brazo B+	78%	72%

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para la variable EFS

3.- Meyers 2008:

En esta evaluación se demuestra que no existe interacción entre las variables de intervención (adición de ifosfamida y mifamurtida), el valor de p obtenido para la interacción entre las variables de intervención en el caso de la variable EFS es $p=0,102$, y en el caso de la variable supervivencia global es $p=0,60$, en ambos, el valor alpha utilizado como corte para determinar la significación estadística es $\alpha=0,100$. Un valor de p igual o inferior a 0,100 es considerado como indicio de interacción significativa, algo que no se da en ninguno de los dos casos.

Tabla 1. Resultados de eficacia:

Referencia: Meyers et al. J Clinical Oncology. 2008; 26(4):633-638.

Breve descripción: Estudio de eficacia de la adición de mifamurtida e ifosfamida a la quimioterapia estándar en pacientes de osteosarcoma no metastásico.

- Nº de pacientes: 662 pacientes (361 hombres y 301 mujeres)
- Diseño: Este ensayo es el mismo que el anterior sólo que se incluyen datos de seguimiento a mayor tiempo, se re-analizan los datos de EFS y se evalúa la variable supervivencia global.
- Variables: EFS y Supervivencia global. La supervivencia global se define como el tiempo desde la inclusión en el estudio hasta la aparición de muerte o último contacto con el paciente.
- Seguridad: Se registra la toxicidad para todos los pacientes en el estudio.
- Tipo de análisis: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

Probabilidad de EFS a los 4 y 6 años:

	Probabilidad para EFS a los 4 años	Probabilidad para EFS a los 6 años
Brazo A	66%	64%
Brazo A+	65%	63%
Brazo B	60%	58%
Brazo B+	74%	71%
Régimen A	65%	63%
Régimen B	67%	64%
Quimioterapia sin mifamurtida (Brazo A + Brazo B)	63%	61%
Quimioterapia con mifamurtida (Brazo A+ + Brazo B+)	69%	67%

No se observan diferencias estadísticamente significativas en la EFS entre los dos regímenes de quimioterapia (régimen A y régimen B) $p=0,91$.

Probabilidad para supervivencia global a 4 y 6 años:

	Probabilidad para supervivencia global a los 4 años	Probabilidad para supervivencia global a los 6 años
Brazo A	78%	71%
Brazo A+	82%	75%
Brazo B	77%	70%
Brazo B+	86%	81%
Régimen A	80%	73%
Régimen B	82%	75%
Quimioterapia sin mifamurtida (Brazo A + Brazo B)	78%	70%
Quimioterapia con mifamurtida (Brazo A+ + Brazo B+)	84%	78%

Los dos regímenes de quimioterapia parecen entrañar el mismo riesgo de muerte (régimen A y régimen B) $p=0,83$.

Hazard Ratio de EFS y supervivencia global, de los dos regímenes de quimioterapia (régimen A y régimen B): análisis de la interacción de MFM

	Cociente de riesgos instantáneos (Hazard ratios)	IC(95%)
EFS* del régimen A	0,99	0,69 a 1,4
EFS del régimen B	0,65	0,45 a 0,93
Supervivencia global** del régimen A	0,76	0,49 a 1,1
Supervivencia global del régimen B	0,66	0,43 a 1,0

*test de hipótesis de no interacción, $p=0,102$

**test de hipótesis de no interacción, $p= 0,60$

RRA, NNT y HR para los grupos tratados con mifamurtida y sin mifamurtida a los 6 años:

	Quimioterapia sin mifamurtida (Brazo A + Brazo B)	Quimioterapia con mifamurtida (Brazo A+ (+) Brazo B+)	RRA	NNT	p	HR (IC)
%pacientes que alcanzan supervivencia global a los 6 años	70%	78%	8%	13	0,03	0,72 (0,53-0,97)

Se obtiene una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes tratados con mifamurtida y sin mifamurtida, mostrando de esta manera un aumento de la supervivencia global en los pacientes tratados con mifamurtida.

RESULTADOS EN PACIENTES CON METÁSTASIS

Chou et al. evalúan el grupo de pacientes incluidos en el INT-0133 con enfermedad metastásica. Al diagnóstico se detectaron 91 pacientes con enfermedad metastásica que son objeto de este estudio.

Las variables medidas son las mismas que anteriormente se han descrito en enfermedad no metastásica, EFS y Supervivencia global. (6)

	Probabilidad para EFS a los 5 años IC95%	Supervivencia global IC95%
Brazo A	29% (11%-51%)	53% (28%-73%)
Brazo A+	41% (21%-60%)	50% (26%-69%)
Brazo B	23% (8%-43%)	30% (26%-69%)
Brazo B+	44% (23%-64%)	57% (33%-75%)
Total	34% (24%-45%)	47% (35%-58%)

	Riesgo relativo de muerte	p	Riesgo relativo de acontecimientos adversos	P
régimen A (n=43)	1	P=0,75 IC95%(0,61-2)	1	P= 0,79
régimen B (n=48)	1,1		1,07	
Mifamurtide (n=46)	0,72	P=0,27 IC95% (0,4-1,3)	0,72	P= 0,23
No mifamurtide (n=45)	1		1	

La supervivencia a los 5 años fue del 53% para los pacientes randomizados a recibir mifamurtide y 40% sin mifamurtide. Para aquellos que recibieron ifosfamida fue del 43% y del 52% para los que no.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos brazos de quimioterapia ni en EFS ni en supervivencia global.

Se precisan más estudios para resolver las potenciales diferencias entre los 4 brazos de quimioterapia.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

Validez interna del ensayo: la validez interna del ensayo es reducida debido a una serie de limitaciones y sesgos observados:

- Existe un fallo en el balanceado entre los grupos de pacientes: la randomización de los pacientes para recibir o no mifamurtida se realiza al entrar en el ensayo, pero éste medicamento no es administrado hasta la fase de mantenimiento, en este período de tiempo un 10% de pacientes presentaron acontecimientos adversos y fallecimientos. En total, 46 pacientes asignados al grupo que no debía recibir mifamurtida, no llegaron a entrar en la fase de mantenimiento, comparado con 27 pacientes asignados al grupo que debía recibir mifamurtida, que tampoco llegaron a entrar en la fase de mantenimiento. Este hecho provoca un ruido estadístico que favorece al grupo que recibe mifamurtida.
- La bibliografía básica para la evaluación del fármaco procede de un sólo ensayo, realizado en 678 pacientes jóvenes, de nuevo diagnóstico de osteosarcoma, resecable, de alto grado en los que se realiza una quimioterapia combinada (doxorubicina, cisplatino y metotrexato a altas dosis) seguido de resección quirúrgica y mifamurtida como terapia adyuvante. En el ensayo también se incluyeron pacientes con metástasis de los que no se describen los resultados.
- En el protocolo del ensayo se explica un procedimiento de escalada de dosis de mifamurtida, que consiste en aumentar la dosis de mifamurtida en 1 mg en dos ocasiones, hasta que se objetiven signos de actividad biológica como fiebre, escalofríos o aumento de la proteína C reactiva, de hecho en el informe de la FDA, se especifica que hubo 5 pacientes que recibieron escalada de dosis de $2 \text{ mg/m}^2 + 1 \text{ mg}$ y 21 pacientes recibieron escalada de dosis a $2 \text{ mg/m}^2 + 2 \text{ mg}$ y un paciente recibió una disminución de dosis a 1 mg/m^2 , es de extrañar que esta información no aparece en la ficha técnica, además, tampoco encontramos que este método de escalada de dosis haya sido validado, ni que se especifique en que grado se considera la fiebre, los escalofríos o el aumento de proteína C reactiva y si se tendrían que cumplir todos o sólo alguno de estos criterios para realizarla.
- Del ensayo se publican dos evaluaciones, la primera evalúa datos obtenidos a los 3 y 5 años y la segunda a los 4 y 6 años, que puede llevar a una confusión en los resultados obtenidos.
- Faltas de dosis de mifamurtida durante cierto tiempo: desde junio de 1995 a enero de 1996 hubo falta de filtros de 3 micras necesarios para la administración de mifamurtida, durante este período se siguió administrando mifamurtida a los pacientes que lo estaban recibiendo aunque sin el filtro, pero a los pacientes nuevos, no se les administró mifamurtida y se les consideró como no cumplidores. Durante este período se afectó la dosis de 45 pacientes que debían recibir mifamurtida, de ellos, 7 pacientes dejaron de recibir mifamurtida, otros 13 recibieron menos del 90% de las dosis que debían recibir y otros 25 recibieron el 90% o más de la dosis. Estos pacientes permanecieron en el análisis por intención de tratar. Debido a ello, los investigadores modificaron el protocolo para reclutar a más pacientes y compensar por el tiempo en que los filtros no estaban disponibles.
- El informe de la FDA advierte de la existencia de discrepancias entre el informe presentado por el laboratorio solicitante y la revisión realizada por la FDA con los

formularios de recogida de datos del ensayo: en la evaluación de la FDA (de 9 mayo de 2007, NDA 022092) se informa de que existen 134 discrepancias en los datos de las variables “disease free survival” y “overall survival” entre los aportados por el laboratorio solicitante y los formularios de recogida de datos de los pacientes revisados por la FDA. El análisis de eficacia de la FDA es distinto al presentado en el EPAR (pto. 8.1).

- El informe de la FDA advierte de un desbalanceo en la variable supervivencia global, ya que existen 26 pacientes con enfermedad oncológica activa en su último contacto (o sea, con alta probabilidad de fallecimiento), de los que 16 estaban asignados al grupo de mifamurtida y 10 al régimen sin mifamurtida; todos fueron censurados en la fecha de su último contacto sin datos de supervivencia, este desbalanceo favorece al grupo de mifamurtida.
- El informe de la FDA excluye a 7 pacientes de la evaluación del ensayo: La FDA hace la evaluación con datos distintos a los aportados por el laboratorio solicitante al revisar los formularios de recogida de datos, obteniendo datos de resultados distintos.
- El ensayo es no cegado (abierto) de forma que el efecto placebo no queda compensado.
- El informe EPAR de la EMA afirma: “Aunque los informes del ensayo pivotal muestran pérdida de datos y carencia de seguimiento extensivo a largo plazo, no se consideró que esto introdujera un sesgo importante a favor de Mepact. Se suministrarán más datos de estudios de seguridad a largo plazo. El CHMP consideró que, sobre la base de los datos de eficacia clínica presentados, el tratamiento con Mepact se asocia con beneficios clínicamente significativos en la indicación propuesta”. Al inicio de la evaluación del fármaco, el CHMP consideró que dado que la solicitud para la aprobación de una autorización de comercialización se basaba en un solo estudio clínico pivotal fase III, INT-0133, los datos deberían ser de alta calidad y los resultados sólidos, por lo que se solicitó una inspección de GCPs (Good Clinical Practices). Tras algunas dificultades iniciales y ciertos hallazgos descritos en el informe, los inspectores establecieron que de forma global las deficiencias mayores que se podían encontrar en el desarrollo del estudio eran en un número muy limitado de casos y que no había indicaciones de que existiera ningún sesgo estructural o predeterminado para ninguno de los brazos de tratamiento a estudio. En conclusión, consideraban que el cumplimiento general de los estándares de GCP era suficientes y permitían que la base de datos de dicho estudio pudiera ser usada para la evaluación científica de la solicitud de autorización de comercialización. Así mismo durante la evaluación el CHMP también encontró algunos hallazgos e incertidumbres difíciles de explicar, algunos en la misma línea que lo había hecho la FDA. Sin embargo, tras el análisis por parte del SAG (Scientific Advisory Group) de todos los datos de seguimiento presentados, dicho grupo concluyó que no encontraba signos de diferencias en el seguimiento, en mecanismos de “censura” entre los distintos brazos de tratamiento que pudieran suponer una preocupación.

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

El estudio es aplicable a los pacientes del hospital ya que el uso de mifamurtida se podría plantear junto a la administración de la quimioterapia estándar.

-Relevancia clínica de los resultados: En este estudio se describen como variables principales supervivencia libre de eventos o supervivencia libre de progresión y supervivencia global, que son variables adecuadas de resultado en tratamientos oncológicos.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Hay dos revisiones de expertos Meyers y Frampton que posicionan el uso de mifamurtida en el osteosarcoma:

- **Meyers:** comenta que a pesar de que en los ensayos se observa un aumento en la EFS y en la supervivencia global en pacientes con osteosarcoma y sin metástasis, se hacen necesarios más ensayos para posicionar a mifamurtida en otras enfermedades malignas. (10)
- **Frampton:** concluye que a la vista de los resultados de los ensayos clínicos, se debe introducir mifamurtida en los protocolos de tratamiento del osteosarcoma localizado. (11)

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

- **El Scottish Medicines Consortium:** en su informe de 4 de junio de 2010, considera que mifamurtida no se debe recomendar para su uso en el NHS (National Health System) para el tratamiento del osteosarcoma no metastático resecable de alto grado. (12)
- **El National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del NHS:** en su informe actualizado a fecha 9 de julio de 2010, concluye que mifamurtida no está recomendado en niños, adolescentes y adultos jóvenes para el tratamiento del osteosarcoma no metastático resecable de alto grado tras resección quirúrgica. Las razones principales para esta decisión son que el beneficio demostrado no es concluyente y que el coste eficacia incremental es muy alto (13 y 14).

La recomendación del NICE parte del análisis combinado de quimioterapia adyuvante con o sin ifosfamida, a la que se añade o no mifamurtida. Este análisis “sugiere una diferencia estadísticamente significativa en supervivencia de 71% en el grupo control vs. 78% en el grupo de mifamurtida durante 7,8 años de seguimiento. Aunque el estudio tenía poder estadístico para el análisis intermedio de la supervivencia libre de enfermedad (EFS), no llegó a mostrar una EFS aumentada con mifamurtida” (hazard ratio 0.78, 95% CI 0.61 a 1.01). “El Comité discutió la incertidumbre alrededor del análisis combinado y puso de manifiesto la preocupación del grupo revisor de evidencia sobre el hecho de que, aunque la adición de mifamurtida a la poliquimioterapia aumentó la supervivencia (hazard ratio 0.72, 95% CI 0.53 to 0.97), la proporción del efecto atribuible a la mifamurtida presenta incertidumbre”.

- En la evaluación de la FDA, que rechaza la aprobación del fármaco por no haberse demostrado un beneficio clínico, el grupo revisor utiliza unos datos distintos basándose en las discrepancias encontradas entre los datos presentados por el laboratorio solicitante y los revisados por la FDA a través de los cuadernos de recogida de datos, resultando que no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SLE ni en la supervivencia global, cuando antes sí se obtenían con los datos del laboratorio solicitante.

Tabla que muestra la EFS según los datos de la FDA:

	Nº pacientes	Nº de evento para EFS	HR	p
Brazo A	171	60	1	---
Brazo A+	165	57	0,99	0,96
Brazo B	166	67	1,18	0,35
Brazo B+	169	46	0,73	0,11

No se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre ningún grupo comparado con el brazo A (terapia estándar).

Tabla que muestra la supervivencia global según los datos de la FDA:

	Nº pacientes	Nº de evento para supervivencia global	HR	p
Brazo A	153	34	1	---
Brazo A+	145	28	0,84	0,49
Brazo B	148	38	1,15	0,55
Brazo B+	157	24	0,65	0,11

No se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre ningún grupo comparado con el brazo A (terapia estándar).

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Los datos de seguridad se obtuvieron del total de 248 pacientes tratados con mifamurtide durante los ensayos tempranos de un solo brazo en pacientes con enfermedad avanzada. En el INT-0133 solo se recopilaron los efectos adversos graves.

Reacciones adversas asociadas a Mifamurtide en > 1/100 pacientes	
Infecciones e infestaciones	Sepsis, celulitis, nasofaringitis, infección catéter, infección tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, faringitis, herpes simple
Neoplasia benigna, maligna e inespecífica	
Alteraciones sanguíneas y del sistema linfóide	Muy frecuente: anemia Frecuente: leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia
Alteraciones del metabolismo y nutrición	Muy frecuente: anemia Frecuente: deshidratación, hipokalemia, disminución del apetito
Alteraciones psiquiátricas	Frecuente: estado confusional, depresión, insomnio, ansiedad
Alteraciones del sistema nervioso	Muy Frecuente: jaqueca Frecuente: parestesia, temblor, somnolencia, letargo
Alteraciones oculares	Frecuentes: visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes: vértigo, tinnitus, pérdida de audición
Alteraciones cardíacas	Muy frecuentes: taquicardia Frecuentes: cianosis, palpitaciones
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: hipertensión, hipotensión Frecuentes: flebitis, rubefacción, palidez
Trastornos respiratorios	Muy frecuentes: disnea, taquipnea, tos Frecuentes: derrame pleural, disnea exacerbada, tos productiva, hemoptisis, sibilancias, epistaxia, disnea de esfuerzo, congestión sinusal, congestión nasal, dolor faringolaríngeo
Trastornos GI	Muy frecuentes: vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas Frecuentes: dolor abdominal en la parte superior, dispepsia, distensión abdominal, dolor abdominal de la parte inferior
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: dolor hepático
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Muy frecuentes: hiperhidrosis Frecuentes: exantema, prurito, eritema, alopecia, sequedad de la piel.
Trastornos musculoesqueléticos y del sistema conjuntivo	Muy frecuentes: mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor en extremidades, Frecuentes: espasmos musculares, dolor de cuello, dolor de ingles, dolor de huesos, dolor de hombros, dolor de pared torácica, rigidez musculoesquelética.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes: hematuria, disuria, polialquiuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes: dismenorrea
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: fiebre, escalofrío, fatiga, hipotermia, dolor, malestar, astenia, dolor torácico Frecuentes: edema periférico, reacción en el lugar de infusión, dolor en el lugar del catéter, malestar torácico, sensación de frío.
Exploraciones	Frecuentes: disminución de peso
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Frecuentes: dolor posterior al procedimiento

En el INT-0133 la toxicidad grado 3/4 reportada fue: Bajo recuento sanguíneo (47% ANC, 24% WBC, 29% plaquetas), estomatitis (46%), infecciones (22%), alteración de enzimas hepáticas (33% GOT, 52% GPT). Otros efectos adversos con una incidencia >10% fueron náuseas y vómitos (18%) y pérdida objetiva de audición (12%). Estos efectos se dieron de forma similar en los pacientes del grupo no mifamurtide, con excepción de la pérdida objetiva de audición que ocurrió en un 7% (p=0,0478) (N= 24).

Tabla resumen de los efectos adversos grado 3/4 más significativos:

	Brazo A n=172 (%)	Brazo A+ N= 168(%)	Brazo B n=167 (%)	Brazo B+ N= 170(%)	Total
Neoplasias secundarias	4 (2%)	4 (2%)	3 (2%)	3 (2%)	14 (2%)
Estomatitis	94 (54%)	82 (49%)	61 (37%)	73 (43%)	310 (46%)
Diarrea	6 (3%)	3 (2%)	5 (3%)	11 (6%)	25 (4%)
Nausea y vomitos	36 (21%)	33 (20%)	23 (14%)	24 (14%)	118(17%)
Infecciones	48 (28%)	40 (23%)	33 (20%)	40 (23%)	154 (23%)
Fiebre	5 (3%)	2 (1%)	3 (2%)	4 (2%)	14 (2%)
Ototoxicidad objetiva*	8 (5%)	26 (16%)	16 (10%)	13 (8%)	63 (9%)
Ototoxicidad subjetiva*	1 (1%)	10 (6%)	1 (1%)	2 (1%)	14 (2%)

Es de destacar la ototoxicidad asociada a la suma de mifamurtide a los regímenes de quimioterapia, sobre todo en el brazo A+:

Regimen A	Brazo A n=172 (%)	Brazo A+ N= 168(%)	RAR	p	NNH
Ototoxicidad objetiva*	8 (5%)	26 (16%)	0,11	p<0,05	9 (6 a 22)
Ototoxicidad subjetiva*	1 (1%)	10 (6%)	0,05	p<0,05	19 (10 a 60)
Regimen B	Brazo B n=167 (%)	Brazo B+ N= 170(%)	RAR	p	NNH
Ototoxicidad objetiva	16 (10%)	13 (8%)	0,02		N.S.
Ototoxicidad subjetiva	1 (1%)	2 (1%)	0,005		N.S.

En el estudio INT-0133, se describe además un incremento del número de transfusiones administradas en la fase de mantenimiento en el brazo B+ comparado con el brazo B sin mifamurtide (275 vs 341). En el brazo B también se precisaron más transfusiones de plaquetas y las necesidades de nutrición parenteral total también fueron mayores en el grupo con mifamurtide.

11 pacientes se retiraron del estudio debido a toxicidad. Como era esperado, el régimen B (4 medicamentos) se asoció a más abandonos que el régimen A (3 medicamentos). La suma de Mifamurtide no incrementó la toxicidad, sin embargo las retiradas fueron mayores en los tratados con Mifamurtide que en los no tratados con el citado fármaco. (muchas retiradas fueron debidas a reacciones adversas relativas a mifamurtide como fiebre y temblor). (2)

En la primera evaluación, Meyers 2005 en cuanto a resultados de seguridad se indica que ni las muertes, ni las neoplasias secundarias estuvieron asociadas a ningún brazo de tratamiento específico. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de necrosis favorables entre los distintos brazos de tratamiento. (4)

En Meyers 2008, se concluye que la aparición de neoplasias secundarias estuvo igualmente distribuida en los diversos brazos de tratamiento. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre los distintos brazos de tratamiento en la probabilidad de necrosis favorable de grado 3 ó 4. No se observan diferencias estadísticamente significativas en el número y lugares de las recidivas o en el tamaño de la resección quirúrgica de las metástasis. (5)

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

No se han hallado estudios comparativos en materia de seguridad.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No se han encontrado

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

Pacientes pediátricos:

Se han establecido la seguridad y la eficacia de mifamurtida en niños a partir de 2 años. Mifamurtida no está recomendada para su uso en niños menores de 2 años, debido a la ausencia de datos sobre la eficacia y la seguridad en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada:

Ninguno de los pacientes tratados en los estudios de osteosarcoma tenían 65 años o más y en el ensayo aleatorizado de fase III sólo se incluyeron pacientes hasta 30 años. En consecuencia, no se dispone de información suficiente para recomendar el uso de mifamurtida en pacientes mayores de 30 años.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de la mifamurtida en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Debe actuarse con precaución con estos pacientes ya que no se dispone de información sobre el ajuste de la dosis. Se recomienda la vigilancia continua de la función renal y hepática si se utiliza mifamurtida una vez finalizada la quimioterapia, hasta que se complete todo el tratamiento.

- Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Uso simultáneo con ciclosporina u otros inhibidores de la calcineurina. Uso simultáneo con antiinflamatorios no esteroideos en altas dosis (AINE, inhibidores de la ciclooxigenasa)

- Interacciones:

Se han realizado estudios limitados de la interacción de mifamurtida con quimioterapia. Aunque estos estudios no son concluyentes, no existen evidencias de que mifamurtida interfiera con los efectos antitumorales de la quimioterapia o viceversa.

Se recomienda separar los horarios de administración de mifamurtida y doxorubicina u otros medicamentos lipofílicos cuando se utilizan en el mismo régimen quimioterapéutico. El uso de mifamurtida en combinación con ciclosporina u otros inhibidores de la calcineurina está contraindicado debido a su supuesto efecto sobre los macrófagos esplénicos y la función fagocítica mononuclear.

Asimismo, se ha demostrado in vitro que los AINE en altas dosis (inhibidores de la ciclooxigenasa) pueden bloquear el efecto de activación de los macrófagos que tiene la mifamurtida liposomal. Por consiguiente, el uso de AINE en altas dosis está contraindicado. Puesto que la mifamurtida actúa por estimulación del sistema inmune, debe evitarse el uso crónico o rutinario de los corticosteroides durante el tratamiento con mifamurtida.

Los estudios de interacción in vitro demuestran que la mifamurtida no inhibe la actividad metabólica del citocromo P450 en microsomas hepáticos humanos agrupados. La mifamurtida no induce la actividad metabólica o la transcripción del citocromo P450 en cultivos primarios de hepatocitos humanos recién aislados. Por lo tanto, no se espera que la mifamurtida interactúe con el metabolismo de sustancias que son sustratos hepáticos del citocromo P450.

En un amplio ensayo aleatorizado controlado, en el que se utilizó mifamurtida administrado en la dosis recomendada y en combinación con otros medicamentos que producen toxicidad renal (cisplatino, ifosfamida) o hepática (metotrexato en altas dosis, ifosfamida) conocida, se observó que no se aumentó dicha toxicidad y no hubo necesidad de ajustar la dosis de mifamurtida.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Puntos relevantes en los que pueden producirse errores de medicación y recomendaciones para prevenirlos.

Los errores que pueden producirse están relacionados con la preparación:
MEPACT debe reconstituirse y filtrarse mediante un filtro que se proporciona y diluirse mejor antes de su administración.
Los liposomas se forman espontáneamente durante la preparación. Hay que seguir estrictamente las instrucciones disponibles.
Tiene una estabilidad reducida una vez preparado: 6h

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Coste del tratamiento: la posología es de 2 mg/m², pero debido a que la única presentación es de 4 mg y que la estabilidad del producto es muy corta no se pueden aprovechar los viales de una dosis a otra del mismo paciente. El tratamiento es de 1 vial dos veces por semana (con a lmenos 3 días de diferencia) durante las primeras 12 semanas y de una vez por semana en las 24 semanas posteriores, con un total de 48 infusiones en 36 semanas. El coste por vial es de 3.033,68 euros (PVL+IVA). El coste del tratamiento completo (48 dosis) es de 145.616,64 euros.

NOTA.- Estos costes son provisionales, mientras está pendiente el precio definitivo del fármaco. Se han tomado como referencia los precios de adquisición en "uso compasivo".

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios.

	Quimioterapia sin mifamurtida	Quimioterapia con mifamurtida	NNT IC(95%)	Coste incremental PVL iva incl. de 1 dosis	CEI del tratamiento completo de 48 dosis (inf a sup)
%pacientes que alcanzan supervivencia global a los 6 años	70%	78%	13 (7 a 38)	3.033,68 euros	1.893.016,3 euros (1.019.316,4 a 5.533.432,3) euros

Interpretación: Según los datos de eficacia del ensayo Meyer 2008 y el coste del tratamiento, para prevenir una muerte al sexto año tras el tratamiento, el coste adicional estimado es de 1.893.016,3 €, aunque también es compatible con un CEI de 1.019.316,4 € y 5.533.432,3 €.

7.2.b-Coste eficacia incremental estudios publicados

El informe del NICE establece: "Los análisis adicionales del fabricante se basaron en los regímenes A+ y B+ combinados, comparados con los regímenes A y B combinados. Estos análisis reportan un CEI, en el mejor de los casos, de £70,100/QALY (análisis determinístico) y £67,000/QALY (análisis probabilístico)". "El Comité concluyó que el CEI en el mejor de los casos sería sustancialmente superior que lo que se considera normalmente un uso aceptable de recursos en el NHS. El Comité aceptó que podría haber lugar a la aceptación de un coste superior para una población de niños, adolescentes y jóvenes, pero fue incapaz de alcanzar una decisión positiva dado el elevadísimo CEI presentado.

Los costes utilizados en ese análisis pueden diferir de los que se presenten en España.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

No se ha obtenido.

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede.

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No se ha obtenido.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

El osteosarcoma es una enfermedad con una incidencia muy baja en Europa (<2,4 pacientes por cada 100.000 habitantes).

La valoración clínica del fármaco se fundamenta en un ensayo clínico con algunas deficiencias en el diseño. Si bien la EMA no aprecia sesgos relevantes en el mismo, la evaluación del NICE considera que no está demostrado el aumento de supervivencia libre de enfermedad y que, en cuanto al aumento de supervivencia global (HR 0.72, 95% CI 0.53 to 0.97), no se puede determinar con certeza qué parte del efecto se debe a la adición de mifamurtida o a interacciones con la poliquimioterapia. La FDA, en un análisis alternativo de los datos presentados eliminando datos no procedentes, no reconoce eficacia clínica a la adición de mifamurtida (ver punto 5.2.b).

En cuanto a la seguridad, la ototoxicidad fue el único efecto adverso grado 3-4 potencialmente serio y clínicamente importante. Debido a que la ototoxicidad está asociada al uso de cisplatino, se comprueba previamente que no existe diferencia en las dosis de cisplatino utilizadas en todos los brazos, de manera que la ototoxicidad queda asociada al uso de mifamurtida.

El tratamiento no alcanza niveles aceptables de eficiencia, según el análisis del NICE basado en datos del laboratorio comercializador (ver 7.2b). En nuestro caso, esto dependerá del precio con el que finalmente salga al mercado. Esto condiciona una revisión del informe, una vez se disponga de este dato.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: 13.12.2010 Reevaluación prevista en Junio 2011.

Decisión adoptada por el Comité: **B-1.- No se incluye en la GFT por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.**

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

No procede.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

No procede.

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No procede.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No procede.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica MEPACT <https://sinaem4.agemed.es/mse/loginForm.do> (consultada 30/10/2010)
2. Informe EMA: Assessment report for MEPACT. International Nonproprietary Name: mifamurtide. Procedure No. EMEA/H/C/000802. <http://www.ema.europa.eu> (consultada 03/11/2010)
3. Informe de FDA: FDA Briefing Document, May 9, 2007, Oncologic Drugs Advisory Committee NDA 022092, Mifamurtide (muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine, MTP-PE), INT 0133 Cooperative Group Protocol, Immuno-Designed Molecules, Inc (IDM Pharma, Inc.), Division of Biologic Oncology Products, Office of Oncology Drug Products, Center for Drug Evaluation and Research, U.S., U.S. Food and Drug Administration. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (consultada 02/11/2010)
4. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, Kleinerman ES, Betcher D, Bernstein ML et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. J Clin Oncol. 2005 Mar 20;23(9):2004-11.
5. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival—a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2008 Feb 1;26(4):633-8.
6. Chou AJ, Eugenie S, Kleinerman MD, et al: Adition of Muramyl Tripeptide to Chemotherapy for patients with newly Diagnosed Metastatic Osteosarcoma. Cancer Nov 15, 2009: 5339-5348
7. Harris MB, Cantor AB, Goorin AM, et al: Treatment of osteosarcoma with ifosfamide: Comparison of response in pediatric patients with recurrent disease versus patients previously untreated—A Pediatric Oncology Group study. Med Pediatr Oncol, 1995;24:87-92.
8. Kung FH, Pratt CB, Vega RA, et al: Ifosfamide/etoposide combination in the treatment of recurrent malignant solid tumors of childhood: A Pediatric Oncology Group phase II study. Cancer, 1993;71:1898-1903.
9. Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, et al: Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: An effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. J Clin Oncol, 1987;5:1191-1198.
10. Meyers, PA. Muramyl tripeptide (mifamurtide) for the treatment of osteosarcoma. Expert Rev. Anticancer Ther.2009; 9(8): 1035–1049.
11. Frampton, JE. Mifamurtide; A Review of its Use in the Treatment of Osteosarcoma. Paediatric Drugs, 2010;12 (3): 141-154.
12. Informe de Scottish Medicines Consortium: Mifamurtide, 4mg powder for suspension for infusion (Mepact). No. (621/10). <http://www.scottishmedicines.org.uk> (consultada 01/11/2010)
13. Informe NICE: NICE Single Technology Appraisal of Mifamurtide for the treatment of Osteosarcoma. <http://guidance.nice.org.uk> (consultada 01/11/2010)
14. Informe NICE: NICE Single Technology Appraisal of Mifamurtide for the treatment of osteosarcoma: New submission of evidence 8th February 2010. <http://guidance.nice.org.uk> (Consultada 01/11/2010)

ANEXO
APARTADO 1 del informe modelo base

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

ANEXO: PROPUESTAS Y ALEGACIONES AL BORRADOR PUBLICADO PREVIAMENTE

Propuestas o alegaciones al borrador público		
Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
Carmen Montoto Directora Médica Takeda Farmacéutica España (comercializadora de mifamurtida)	Punto 3: el producto se encuentra actualmente en proceso de precio y reembolso. Este no es por tanto el precio final (el precio aportado es el del periodo de medicamento en situaciones especiales). Esto también afecta a los cálculos del apartado 7.1. Punto 5.2.a , apartado 3.-Meyers 2008: En la página 7 se incluyen los datos del subanálisis de Chou (referencia 6 del propio informe). Debería clarificarse que esto resulta del análisis del subgrupo de pacientes con metástasis que no constituían el objetivo principal del estudio (es decir el estudio no estaba diseñado para obtener conclusiones firmes en esta población). Efectivamente no se encontraban diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de tratamiento, pero estos resultados no son relevantes ni para confirmar ni para descartar a mifamurtida como fármaco útil en el tratamiento de las metastasis. La forma de presentar los resultados induce a pensar que son resultados concluyentes que descartan la utilidad del tratamiento en esta población. Dado que la indicación que se discute en el informe y para la que el tratamiento está indicado es otra, no parecen relevantes ni que aporten valor, a no ser que incluya toda la información al respecto.	Se añade una nota en 7.1 Se añade un epígrafe para clarificarlo
Carmen Montoto Directora Médica Takeda Farmacéutica España (comercializadora de mifamurtida)	Apartado "Validez interna del ensayo" del punto 5.2.b. : La mayoría de las limitaciones y sesgos presentados en este apartado fueron evaluados y considerados por la EMEA y sin embargo no se han incluido todas las consideraciones de esta agencia en dicha evaluación. Solo se han incluido los datos de la revisión de la FDA, datos incompletos (menor seguimiento), como se aprecia de la lectura comparativa del Informe público de evaluación de la EMEA (EPAR) y se explica previamente en esta misma guía farmacoterapeutica en el apartado 5.2.a. La base de datos revisada por la EMEA fue una base de datos de mayor seguimiento y mas depurada. Tal y como se explica en el EPAR (referencia numero 2 del informe), al inicio de la evaluación del fármaco, el CHMP consideró que dado que la solicitud para la aprobación de una autorización de comercialización se basaba en un solo estudio clínico pivotal fase III, INT-0133, los datos deberían ser de alta calidad y los resultados sólidos, por	Se añade explicación para clarificarlo

	<p>lo que se solicitó una inspección de GCPs (Good Clinical Practices). Tras algunas dificultades iniciales y ciertos hallazgos descritos en el informe, los inspectores establecieron que de forma global las deficiencias mayores que se podían encontrar en el desarrollo del estudio eran en un número muy limitado de casos y que no había indicaciones de que existiera ningún sesgo estructural o predeterminado para ninguno de los brazos de tratamiento a estudio. En conclusión, consideraban que el cumplimiento general de los estándares de GCP era suficientes y permitían que la base de datos de dicho estudio pudiera ser usada para la evaluación científica de la solicitud de autorización de comercialización. Así mismo durante la evaluación el CHMP también encontró algunos hallazgos e incertidumbres difíciles de explicar, algunos en la misma línea que lo había hecho la FDA. Sin embargo, tras el análisis por parte del SAG (Scientific Advisory Group) de todos los datos de seguimiento presentados, dicho grupo concluyó que no encontraba signos de diferencias en el seguimiento, en mecanismos de "censura" entre los distintos brazos de tratamiento que pudieran suponer una preocupación. También concluían que el rango de observaciones no explicadas estaba en el rango de lo que se había encontrado en otros fármacos para el tratamiento de distintos tipos de cáncer. El SAG acordó que basado por tanto en los datos de eficacia clínica presentados, el tratamiento con MTP se asociaba con unos beneficios clínicos en la indicación propuesta. Por tanto, se cerraba el informe diciendo que basado en la revisión de calidad, seguridad y eficacia de los datos, el CHMP consideró por consenso que el balance riesgo beneficio de mifamurtida era favorable en la indicación referida previamente y por tanto recomendaba conceder la autorización de comercialización.</p>	
<p>Carmen Montoto Directora Médica Takeda Farmacéutica España (comercializadora de mifamurtida)</p>	<p>Apartado 6.1: Descripción de los efectos adversos más significativos.... Mifamurtida a diferencia de otros fármacos para el tratamiento de enfermedades oncológicas ha sido testada también en individuos sanos, lo que da una idea de su perfil de seguridad, como así figura en el EPAR y en la referencia número 10 del propio informe. Apartado 8. Área de conclusiones: En este apartado se hace solo referencia a las conclusiones de la FDA, que como ya se ha explicado previamente, y claramente se deduce de la lectura de los informes de evaluación de ambas entidades reguladoras, proceden del análisis de la base de datos incompleta y con menos años de seguimiento que la posteriormente analizada por la EMEA (que también llevo a cabo sus propias validaciones) y lo cual ha sido objeto de explicación previa. Parece poco balanceado considerar solo los análisis de una de las agencias evaluadoras, sobre todo teniendo en cuenta que sus conclusiones fueron en base a una base de datos menor y no se consideraron los datos de supervivencia global últimos presentados. Respecto a los comentarios del NICE se habla de las diferencias entre eficacia de brazo A (sin ifosfamida) respecto al brazo B (con ifosfamida) que en nada tienen que ver con las comparaciones entre la quimioterapia con o sin mifamurtida, con lo cual se crea confusión pareciendo que son datos aplicables a mifamurtida, cuyos datos más relevantes son los de supervivencia global a 6 años que son los analizados por la EMEA. Por último respecto al comentario sobre la ototoxicidad, la forma de presentar el comentario al respecto parece atribuir un efecto ototóxico propio a mifamurtida. Si bien es cierto que fue mayor el porcentaje de pacientes que sufrieron pérdidas de oído en el grupo de mifamurtida, no está claro que sea mifamurtida en sí mismo ototóxico, si no como establece la ficha técnica "Aunque la pérdida auditiva puede atribuirse a la quimioterapia ototóxica, como cisplatino, no está claro si MEPACT junto con quimioterapia combinada puede aumentar la pérdida auditiva", es decir el efecto de mifamurtida sería potenciador, pero no ototóxico en sí mismo.</p>	<p>No procede. En el informe se aportan datos objetivos de seguridad.</p> <p>Se ha rehecho este apartado. La información de FDA y NICE pasa al apartado 5.2b. Se modifica el texto del NICE, tomando las conclusiones del informe relativas exclusivamente a mifamurtida.</p> <p>El estudio muestra la asociación entre mifamurtida y ototoxicidad, y ese es el dato objetivo que se recoge.</p>