

MIFAMURTIDA

en osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico

Informe de la CFT

HOSPITAL REINA SOFÍA CÓRDOBA

1.- Identificación del fármaco:

Nombre Comercial: Mepact[®]
Presentación: vial 4 mg E/1
Laboratorio: Takeda Ireland Ltd.
Precio adquisición: PVL+IVA-DTOS = 2.703,67 €.
Grupo Terapéutico: L03AX15: Otras citocinas e inmunomoduladores

2.- Solicitud:

Dra. María Elena Mateos González. UGC Pediatría. Fecha solicitud: Diciembre 2012

3.- Justificación y Resumen del informe:

3.1 Resumen de las ventajas aportadas por el solicitante en la GINF:

El osteosarcoma presenta metástasis hematógenas tempranas haciéndose evidentes pasados meses del diagnóstico. Las micrometástasis pulmonares indetectables están presentes en la mayoría de los pacientes al diagnóstico por lo que estos pacientes precisan, aparte de un control quirúrgico local, quimioterapia sistémica. La supervivencia de los pacientes con micrometástasis pulmonares metasincrónicas tempranas es inferior al 10% y, si son tardías, del 30-50%.

Actualmente no se emplea ningún otro fármaco como profilaxis de las metástasis pulmonares en el osteosarcoma localizado salvo MPT liposomal. Los demás tratamientos (quimioterapia /cirugía) se instauran una vez desarrolladas las metástasis (osteosarcoma metastásico).

La mifamurtida se añadiría al tratamiento de los pacientes con osteosarcoma localizado que pueda ser resecado en su totalidad, lo que supondría de 0 a 1 paciente cada 3-5 años.

3.2. Resumen del informe:

Mifamurtida es un fármaco recientemente aprobado para el tratamiento del osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico. La evidencia del fármaco es limitada, comprendiendo únicamente la información del ensayo pivotal multicéntrico INT-0133. Este ensayo tiene 4 brazos: terapia estándar, terapia estándar más ifosfamida, terapia estándar más mifamurtida y terapia estándar más ifosfamida y mifamurtida. Los resultados agrupando los 4 brazos en 2 (pacientes con mifamurtida y sin mifamurtida) indican una mayor SG a 6 años en los brazos con mifamurtida, 78% vs 70%. Esta forma de análisis de brazos agrupados, el propio diseño del ensayo y la randomización realizada, ha revelado posibles sesgos e incertidumbre en los resultados presentados:

- El informe de la EMA reconoce las incertidumbres y sesgos existentes. Un grupo asesor consultado concluyó que las deficiencias mayores encontradas se limitaban a un número pequeño de casos y permitirían que la base de datos del estudio pudiera ser usada para su evaluación científica. No obstante, la aprobación final va ligada a un compromiso de realizar nuevos estudios para aportar más datos con seguimiento a mayor largo plazo.
- El informe del NICE fue inicialmente desfavorable, cuestionando la validez del diseño y análisis de los datos, además de un coste eficacia incremental (CEI) desfavorable. El informe actual lo admite como favorable, motivado especialmente por una nueva situación de coste propuesta por el laboratorio, cuyo contenido es confidencial y dejaría el CEI dentro del límite aceptado por el NHS.
- El grupo revisor de la FDA encuentra discrepancias entre los datos presentados por el laboratorio solicitante y los revisados por la FDA a través de los cuadernos de recogida de datos. Con los datos revisados por la FDA no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la SLE ni en la SG. Además de este hecho, el informe de la FDA detalla diversos sesgos encontrados y simula los resultados que se obtendrían al corregir estos sesgos, resultando sin diferencias favorables a mifamurtida:
 - La randomización de los pacientes tuvo lugar al inicio del ensayo y no antes de la administración de mifamurtida, existiendo una intervención quirúrgica entre ambos momentos. Esto provocó que hubiese un 10% de pacientes a los que no se les administró el tratamiento, finalmente, pero que sí se incluyeron en el análisis global, y que una vez analizados se encuentra que favorece por azar al grupo de mifamurtida.

-Por otra parte, se considera que el tiempo de seguimiento para evaluar la supervivencia fue insuficiente y representa una forma de censura informativa, ya que disminuye la fiabilidad de los datos de SG.

-Al igual que el NICE, la FDA también encontró no adecuado el análisis comparativo que se elaboró entre los grupos sin mifamurtida (A/B) y con ella (A+/B+), por las mismas razones. El resultado del grupo B es inferior que el del grupo A, por lo que al agruparlos como terapia estándar favorece a mifamurtida. El análisis simulado sustituyendo los datos del grupo B por los del grupo A indica que los pacientes del brazo B responden peor que los del brazo A, por lo que no sería correcto agrupar estos dos brazos en uno solo que se considera el estándar.

Por todo ello, la FDA ha rechazado el fármaco.

En cuanto a la seguridad del fármaco, los efectos adversos se dieron de forma similar en los pacientes del grupo no mifamurtida que en el de mifamurtida, con excepción de la pérdida objetiva de audición que ocurrió en un 7% en el grupo de mifamurtida ($p=0,0478$) ($N= 24$). El régimen B (estándar + ifosfamida) se asoció a más abandonos que el régimen A (terapia estándar). La suma de mifamurtida no incrementó la toxicidad, sin embargo las retiradas fueron mayores en los tratados con mifamurtida que en los no tratados con el citado fármaco (muchas retiradas fueron debidas a reacciones adversas relativas a mifamurtide como fiebre y temblor).

El coste de adquisición es elevado y superaría el margen establecido para considerarlo eficiente, aún asumiendo la veracidad de los datos reportados y dando por bueno el análisis realizado agrupando brazos. Todo ello sin tener en cuenta los sesgos encontrados que favorecerían a los brazos de mifamurtida.

Por tanto la CFT acuerda su no inclusión en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital, clasificándolo como B1: Insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual.

4.- Farmacología

Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMA y AEMyPS: 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)

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).

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).

Posología, forma de administración.

Dosis recomendada: 2 mg/m^2 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.

Farmacocinética.

Absorción. 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 $17,0 \pm 4,71 \text{ h} \times \text{nM}$ y la C_{max} $15,7 \pm 3,72 \text{ nM}$.

Distribución. Se distribuye rápidamente a hígado, bazo, nasofaringe, tiroides y, en menor medida, el pulmón.

Metabolismo. No se dispone de datos. No induce ni inhibe in vitro isoenzimas del citocromo P450.

Eliminación. La semivida media fue bifásica con una fase alfa de unos 15 minutos y una semivida terminal de aproximadamente 18 horas.

5.- Evaluación de la eficacia:

Informe EPAR de la EMA: Describe el ensayo pivotal INT-0133 también denominado CCG-7921 y POG-9351) que ha servido para la aprobación de mifamurtida. Se recogieron un total de 793 pacientes de los cuales 115 tenían enfermedad metastásica o irresecable. 678 pacientes con enfermedad resecable 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 resecable 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 mifamurtida

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.

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 (SLE): Supervivencia desde randomización hasta recaída o muerte por osteosarcoma)	MFM	340 (126)	---	1	---	340 (133)	---	1	---	340 (133)	---	1	---
	NO MFM	338 (102)	0,202 45	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 (SG)	MFM	Nº PAC 340 (85)	p ---	HR 1	IC95% ---	Nº PAC 340 (100)	P ---	HR 1	IC95% ---	Nº PAC 340 (100)	P ---	HR 1	IC95% -
	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

5.1.- Evaluación de fuentes secundarias

- **EMA:** 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 mifamurtida. 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 consideraban que el cumplimiento general de los estándares de GCP (Good Clinical Practices) 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. No obstante, la aprobación final va ligada a un compromiso de realizar nuevos estudios para aportar más datos con seguimiento a mayor largo plazo.
- **El National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del NHS:** en su informe del **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.

En la actualización de este informe a fecha de **octubre de 2011** sí se recomienda su uso en la indicación descrita. Destacamos como elementos más importantes para el cambio en la decisión final del informe los siguientes:

- Respecto a los resultados de eficacia, se pone de manifiesto la incertidumbre que existe al analizar los datos del estudio agrupándolos en dos (con mifamurtida o sin ella). El NICE considera que el diseño más apropiado vendría dado por comparar simplemente el brazo A (terapia estándar) frente al brazo A+ (terapia estándar más mifamurtida). Un análisis post-hoc entre estos dos brazos no encuentra diferencias en SLE ni SG, aunque también admite que el tamaño muestral podría ser insuficiente. No obstante y a pesar de otras limitaciones e incertidumbres que se encuentran en el diseño del ensayo y el análisis de los brazos del mismo, acepta como válidos los resultados globales.
- Se presenta un nuevo análisis de coste eficacia incremental a través de un modelo de simulación probabilístico incluyendo, como novedad aportada por el laboratorio, un programa de acceso expandido de la medicación que revierte en un ahorro de coste para el NHS. La cuantificación del mismo no se conoce, es confidencial, pero al aplicarlo sobre los resultados globales aceptados, deja un coste eficacia incremental dentro de los límites establecidos por el NICE para financiar un tratamiento de este tipo.
- **Evaluación de la FDA:** 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 se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la SLE ni en la SG, cuando antes sí se obtenían con los datos del laboratorio solicitante.

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

	Nº pacientes	Nº de evento para SLE	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 SG	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).

- Otro de los puntos clave para la FDA es el hecho de que se produjera la randomización de los pacientes al inicio del ensayo, ya que la administración de mifamurtida no se llevaría a cabo hasta la fase de mantenimiento, tras la intervención quirúrgica. Este hecho provocó que hubiese un 10% de los pacientes randomizados al inicio a los que no se les administró el tratamiento finalmente. Este 10% de pacientes recibió fuera del ensayo tratamiento estándar, pero fueron incluidos en el análisis global al tratarse de un análisis ITT. Sin embargo, la FDA analiza este 10% de pacientes y encuentra que los asignados a las ramas de mifamurtida tuvieron mejor respuesta, lo que provoca que por azar, aparezca un desbalance entre los pacientes de los distintos brazos que favorece a mifamurtida.
- Al igual que el NICE, la FDA también encontró no adecuado el análisis comparativo que se elaboró entre los grupos sin mifamurtida (A/B) y con ella (A+/B+), por las mismas razones. El resultado del grupo B es inferior que el del grupo A, por lo que al agruparlos como terapia estándar favorece a mifamurtida. Para profundizar en este hecho la FDA realiza una nueva simulación sustituyendo los datos del grupo B por los del grupo A:

Table 8. Integrated Analysis of DFS if Regimen B Had the Same Results as Regimen A

Regimens Compared	Hazard Ratio	P-value
A + MTP-PE vs. A	0.99	0.96
B + MTP-PE vs. B=A	0.73	0.11
Integrated analysis ¹	0.86	0.28

¹ Applicant's method of analysis

Como resultado de este nuevo análisis, el HR de los brazos de mifamurtida vs no mifamurtida pasa de 0.78 a 0.86, y el valor de p pasa de 0.065 a 0.28. Para la FDA esto indica que los pacientes del brazo B responden peor que los del brazo A, por lo que no sería correcto agrupar estos dos brazos en uno solo que se considera el estándar.

- Respecto al seguimiento, destaca que en el último contacto mantenido con los pacientes, se encontraron 26 pacientes estaban con enfermedad activa, por lo que muy probablemente estos pacientes hayan muerto. La FDA considera que el tiempo de seguimiento para evaluar la supervivencia fue insuficiente y representa una forma de censura informativa, ya que disminuye la fiabilidad de los datos de supervivencia global.

Todos estos sesgos y reanálisis de datos suponen una gran incertidumbre para la validez de los resultados aportados por el solicitante. La FDA no considera estos resultados lo suficientemente robustos para poder aprobar la indicación del fármaco.

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 mifamurtida 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 mifamurtida en > 1/100 pacientes	
Infecciones e infestaciones	Sepsis, celulitis, nasofaringitis, infección catéter, infección tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, faringitis, herpes simple.
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 mifamurtida, 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 mifamurtida a los regímenes de quimioterapia, sobre todo en el brazo A+:

Régimen 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)
Régimen 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 mifamurtida no incrementó la toxicidad, sin embargo las retiradas fueron mayores en los tratados con mifamurtida que en los no tratados con el citado fármaco. (muchas retiradas fueron debidas a reacciones adversas relativas a mifamurtide como fiebre y temblor).

6.2.- 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.

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.

7.- Evaluación del coste

7.1.- Coste tratamiento completo. Coste Eficacia Incremental (CEI)

Coste del tratamiento:

La posología es de 2 mg/m², pero debido a que la única presentación es de 4 mg y a que la estabilidad del producto es muy corta, no se pueden aprovechar los viales de una dosis a otra del mismo paciente. Por este motivo, el tratamiento sería de 1 vial dos veces por semana (con al menos 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 2.703,67 € (PVL+IVA).

Por tanto el coste del tratamiento completo (48 dosis) sería de 129.776,16 €.

Actualmente el laboratorio ha ofrecido un descuento del 16%. No está fijado la duración del mismo. Con este descuento el coste sería: 109.011,84 €

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

	Quimioterapia sin mifamurtida	Quimioterapia con mifamurtida	NNT IC(95%)	CEI (PVL +IVA) 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 (7-38)	2.703,67 €	1.687.088,39 € (908.432,21- 4.931.489,14) €

Interpretación: según los datos de eficacia del ensayo y el coste del tratamiento, para prevenir una muerte al sexto año tras el tratamiento, el coste adicional estimado es de 1.687.088,39 €, aunque también es compatible con un CEI de 908.432,21€ y 4.931.489,14 €.

El laboratorio que comercializa la mifamurtida (TAKEDA España) aplicaría, además, un descuento del 16%. Si aplicáramos este descuento:

Coste por vial (-16% dto)	Coste tratamiento completo (48 dosis)	NNT IC(95%)	CEI – dto laboratorio de 1 dosis	CEI del tratamiento completo de 48 dosis (inf a sup)
2.271,08 €	109.011,84 €	13 (7-38)	2.271,08 €	1.417.153,92€ (763.082,88- 4.142.449,92) €

NOTA: el descuento del 16% que aplicaría el laboratorio no supone que se mantenga en los próximos años.

Interpretación: según los datos de eficacia del ensayo y el coste del tratamiento con descuento del 16%, para prevenir una muerte al sexto año tras el tratamiento, el coste adicional estimado es de 1.417.153,92 €, aunque también es compatible con un CEI de 763.082,88€ y 4.142.449,92 €.

7.2.b-Coste Eficacia Incremental (CEI). Estudios publicados.

Los resultados del análisis básico muestran que la simulación a largo plazo (hasta 60 años) del tratamiento con mifamurtida se asocia a diferentes ganancias de AVACs según se utilicen diferentes tasas de descuento:

Tasa de descuento aplicada	0%	1,5%	3%
AVACs ganados	3,03	1,95	1,33

Dado el largo plazo del análisis (hasta 60 años), la utilización de la tasa de descuento más comúnmente recomendada, por organismos como el NICE (2011), para los beneficios clínicos a largo plazo (> 30 años) es aplicar el 1,5%. Empleando esta tasa de descuento, los resultados de los análisis serían los siguientes:

	Coste tratamiento completo (48 dosis)	Coste tratamiento / AVAC (1,95)
Coste de adquisición	129.776,16 €.	66.551,87 €/ AVAC
Aplicando el 16% de dto del laboratorio	109.011,84 €	55.903,51 €/ AVAC

A nivel europeo, el límite par aceptar como eficiente un medicamento oscila entre 30.000 - 50.000 € por año de vida ganado ajustado por calidad por lo que, aún teniendo en cuenta el porcentaje de descuento que aplicaría el laboratorio, este valor no estaría incluido en el intervalo considerado.

Según la solicitante, el tratamiento sería aplicado en 0-1 paciente cada 3-5 años. Teniendo en cuenta que el NNT se sitúa en 13 (7-38), esto supone que, aún considerando el mejor de los casos (7), se tendrían que tratar a 7 pacientes para conseguir que 1 paciente se beneficie del aumento en supervivencia.

Estos cálculos se han hecho considerando los resultados del ensayo pivotal, y por tanto mantienen las limitaciones del estudio: incertidumbre sobre la validez del método de análisis empleado (agrupación de brazos) y de los propios datos (informe de la FDA).

8.- Conclusiones

Mifamurtida es un fármaco recientemente aprobado para el tratamiento del osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico. La evidencia de la eficacia clínica del fármaco es limitada, comprendiendo únicamente la información del ensayo pivotal multicéntrico INT-0133. Los resultados de este ensayo agrupando los brazos del mismo en mifamurtida y no mifamurtida indican una mayor SG a 6 años en los brazos de mifamurtida. El ensayo tiene numerosas limitaciones y posibles sesgos que generan incertidumbre sobre estos resultados. La EMA lo ha aprobado pese a reconocer esta incertidumbre, mientras que la FDA lo ha rechazado.

En cuanto a la seguridad del fármaco, los efectos adversos se dieron de forma similar en los pacientes del grupo no mifamurtida que en el de mifamurtida, con excepción de la pérdida objetiva de audición que ocurrió en un 7% en el grupo de mifamurtida ($p=0,0478$) (N= 24).

El coste de adquisición es elevado y superaría el margen establecido para considerarlo costo efectivo, asumiendo la veracidad de los datos reportados.

La CFT acuerda su no inclusión en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital, clasificándolo como B1: Insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual.

9.-Bibliografía

1. Ficha técnica MEPACT <https://sinaem4.agemed.es/mse/loginForm.do>
2. Informe EMA: Assessment report for MEPACT. International Nonproprietary Name: mifamurtide. Procedure No. EMEA/H/C/000802. <http://www.ema.europa.eu>
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>
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>
13. Informe NICE: NICE Single Technology Appraisal of Mifamurtide for the treatment of Osteosarcoma. <http://guidance.nice.org.uk>
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>