

Mifamurtyd (Mepact®)
w terapii kostniakomięsaka
bez przerzutów
Analiza kliniczna



Warszawa
Grudzień 2012



STRESZCZENIE

Tło kliniczne

Kostniakomięsak jest najczęściej występującym pierwotnym nowotworem kości. W Polsce w 2009 roku zarejestrowano 112 przypadków nowotworów kości i chrząstki (rozpoznanie ICD-10: C40-41) w populacji do 30. roku życia,¹ przy czym liczba przypadków kostniakomięsaka nie jest dokładnie znana.

Obecnie dostępne terapie kostniakomięsaka zapewniają 5-letnie przeżycie całkowite 60-70% pacjentom z kostniakomięsakiem bez przerzutów oraz 10-30% pacjentom z przerzutami. Wskaźniki te nie uległy poprawie od 1980 roku, dlatego oczekuje się nowych leków takich jak mifamurtyd, które wydłużyłyby czas przeżycia chorych.

Mifamurtyd jest syntetycznym analogiem muramylodipeptydu, który działa poprzez stymulację układu immunologicznego do niszczenia komórek nowotworowych. Dokładny mechanizm aktywacji nie został poznany.

Cel opracowania

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa mifamurtydu Mepact® w terapii resekcyjnego kostniakomięsaka bez przerzutów o wysokim stopniu złośliwości u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa stosowania mifamurtydu (MTP) w terapii resekcyjnego kostniakomięsaka bez przerzutów u dzieci, młodzieży i dorosłych w bazach: MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad. Analizę bezpieczeństwa rozszerzono o badania I i II fazy (5 prospektywnych badań niekontrolowanych) oraz analizę raportów PSUR.

Wyniki przeglądu badań wtórnych

Zidentyfikowano 3 dokumenty: 1 raport HTA (NICE) oraz 2 analizy agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków: EMA i FDA.

Na podstawie raportu HTA wykonanego przez *National Institute for Health Research* (NIHR), została wydana pozytywna rekomendacja NICE.

Mepact® (mifamurtyd) został zarejestrowany przez EMA, natomiast nie uzyskał rejestracji w Stanach Zjednoczonych.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 06.12.2012 zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne (N=662) spełniające kryteria włączenia do przeglądu. W badaniu oceniono skuteczność i bezpieczeństwo mifamurtydu w skojarzeniu z wielolekową chemioterapią w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów o znacznym stopniu złośliwości. Badanie zostało przeprowadzone bez zaślepienia. Jakość badania została oceniona w skali Jadad na podstawie publikacji z badania na 1 punkt. Przy uwzględnieniu danych z analiz włączonych do badania jakość badania w skali Jadad zwiększyła się do 3 punktów.

Odnalezione badanie było badaniem randomizowanymi, przeprowadzonym w schemacie 2x2. W badaniu brały udział 4 grupy: 1 – schemat A chemioterapii (doksorubicyna, cisplatyna, metotreksat), 2 – schemat A chemioterapii i mifamurtyd, 3 – schemat B chemioterapii (doksorubicyna, cisplatyna, metotreksat, ifosfamid), 4 – schemat B chemioterapii i mifamurtyd. Zgodnie z założeniem schematu badania dane były analizowane dla porównania chemioterapia (grupa 1 i 3) vs chemioterapia w skojarzeniu z mifamurtydem (grupa 2 i 4).

Dołączenie mifamurtydu do chemioterapii zwiększało przeżycie całkowite pacjentów z kostniakomięsakiem bez przerzutów. Ryzyko w grupie leczonych chemioterapią w skojarzeniu z mifamurtydem stanowiło 71% ryzyka w grupie stosujących tylko chemioterapię, HR=0,71 (95%CI: 0,52; 0,96). Różnica pomiędzy badanymi grupami dla przeżycia bez zdarzenia (zdarzenie: nawrót choroby, drugi nowotwór, zgon, utrata kontaktu z pacjentem) była bliska istotności statystycznej, tj. HR=0,8 (95%CI: 0,62; 1). Również bliska istotności statystycznej była różnica pomiędzy grupami pod względem przeżycia bez choroby, tj. HR=0,78 (95%CI: 0,61; 1,01; p=0,0586).

Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy chemioterapią a chemioterapią w skojarzeniu z mifamurtydem pod względem bezpieczeństwa stosowania z wyjątkiem utraty słuchu. Obiektywnie oceniony ubytek słuchu występował 1,6 razy częściej w grupie leczonych chemioterapią w skojarzeniu z mifamurtydem w porównaniu z samą chemioterapią, RR=1,63 (95%CI: 1,01; 2,66); RD=0,045 (95%CI: 0,001; 0,088). Autorzy analizy NICE wskazują, że utrata słuchu jest znanym działaniem niepożądanym cisplatyny występującym z częstością 5-15%, czyli taką jaką obserwowano w grupie leczonych schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem. W badaniu obserwowano znacznie większą częstość wycofania z badania z powodu decyzji pacjenta w grupie stosujących chemioterapię w skojarzeniu z mifamurtydem, RR=3,26 (95%CI:1,83; 5,81); RD=0,105 (95%CI: 0,058; 0,152). Nie obserwowano natomiast istotnej statystycznie różnicy w odsetku wycofanych z powodu toksyczności terapii lub decyzji lekarza.

Wnioski

Zgodnie z dostępnymi danymi bilans korzyści i ryzyka stosowania mifamurtydu wskazuje na stosowanie mifamurtydu w terapii resekcyjnego kostniakomięsaka bez przerzutów o wysokim stopniu złośliwości u pacjentów do 30. roku życia.

SŁOWA KLUCZOWE

mifamurtyd, Mepact®, kostniakomięśak, bez przerzutów, analiza kliniczna

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	5
SŁOWA KLUCZOWE	7
SPIS TREŚCI.....	8
SKRÓTY I AKRONIMY	10
1 CEL RAPORTU.....	12
2 METODYKA	14
2.1 Strategia wyszukiwania badań.....	14
2.2 Kryteria kwalifikacji badań.....	15
2.3 Kryteria wykluczenia badań.....	16
2.4 Strategia ekstrakcji danych.....	16
2.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	16
2.6 Metody syntezy danych.....	17
3 WYNIKI.....	19
3.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	19
3.1.1 Raport NIHR.....	19
3.1.2 Analiza EMA	20
3.1.3 Analiza FDA.....	21
3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	23
3.2.1 Metodologia badań włączonych do opracowania	23
3.2.2 Badania wykluczone z przeglądu systematycznego.....	26
3.2.3 Wiarygodność zakwalifikowanych badań.....	26
3.2.4 Opis populacji.....	29
3.2.5 Opis punktów końcowych	31
3.2.6 Skuteczność.....	32
3.2.7 Bezpieczeństwo	35
4 OGRANICZENIA ANALIZY	54
5 DYSKUSJA	55
5.1 Dostępne dane i zastosowane metody	55
5.2 Wyniki	56

6	WNIOSKI	60
7	ANEKS	61
7.1	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności mifamurtydu w bazie MEDLINE (Ovid) na dzień 27.02.2012 r.....	62
7.2	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności mifamurtydu w bazie EMBASE (Elsevier), na dzień 27.02.2012 r.....	63
7.3	Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności mifamurtydu w bazie Cochrane, na dzień 27.02.2012 r.	64
7.4	Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.	65
7.5	Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel). 66	
7.6	Lista randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.....	68
7.7	Lista opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i metaanaliz – włączonych do raportu.....	69
7.8	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia.....	70
7.9	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych mifamurtydu wraz z powodem odrzucenia.....	72
7.10	Zestawienie i krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do analizy.....	73
7.11	Kryteria oceny według GRADE.....	75
	SPIS TABEL	77
	SPIS RYCIN	78
	PIŚMIENNICTWO	79

SKRÓTY I AKRONIMY

ACA	analiza dostępnych przypadków (ang. <i>available case analysis</i>)
ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AST	aminotransferaza asparaginowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)
BUN	azot mocznikowy we krwi (ang. <i>blood urea nitrogen</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
COG	ang. <i>Children's Oncology Group</i>
CRF	karta obserwacji klinicznej (ang. <i>case report form</i>)
DFS	przeżycie bez choroby (ang. <i>disease-free survival</i>)
EFS	przeżycie bez zdarzenia (ang. <i>event-free survival</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ERG	ang. <i>Evidence review group</i>
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
ICSR	opis przypadku działań niepożądanych leku (ang. <i>individual case safety report</i>)
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)

INT-0133	nazwa badania
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i>)
MedDRA	słownik terminów medycznych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MTP	mifamurtyd (ang. <i>muramyl tripeptide</i>)
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba pacjentów w grupie
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NNH	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do zapobiegnięcia jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (ang. <i>number needed to treat</i>)
NPP	program (ang. <i>Named Patient Programme</i>)
p	współczynnik istotności statystycznej (ang. <i>p-value</i>)
POG	ang. <i>Pediatric Oncology Group</i>
PP	zgodnie z protokołem (ang. <i>per-protocol</i>)
PSUR	okresowe raporty o bezpieczeństwie produktu leczniczego (ang. <i>periodic safety update report</i>)
PT	czas protrombinowy (ang. <i>prothrombin time</i>)
PTT	częściowy czas trombolastyny (ang. <i>partial thromboplastin time</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)

1 ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument – analiza problemu decyzyjnego.

2 CEL RAPORTU

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa mifamurtydu Mepact® w terapii dzieci, młodzieży i młodych dorosłych z resekcyjnym kostniakomięsakiem o wysokim stopniu złośliwości bez przerzutów.

Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony według akronimu PICO.

Tabela 1
Cel analizy z wyszczególnieniem PICO.

Populacja	dzieci, młodzież i młodzi dorośli z resekcyjnym kostniakomięsakiem o wysokim stopniu złośliwości bez przerzutów*
Interwencja	Mepact® (mifamurtyd) stosowany zgodnie z ChPL w skojarzeniu z wielolekową chemioterapią
Komparatory	<ul style="list-style-type: none">• wielolekowa chemioterapia
Wyniki zdrowotne	<ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite;• przeżycie bez zdarzenia (EFS), tj. bez progresji choroby, diagnozy innego nowotworu, zgonu, utraty kontaktu z pacjentem;• przeżycie bez choroby (DFS)• bezpieczeństwo

* W angielskiej wersji ChPL znajdującej się na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA) wskazanie do stosowania mifamurtydu zawiera informację o braku przerzutów u chorych stosujących lek, tj. „MEPACT is indicated in children, adolescents and young adults for the treatment of high-grade resectable non-metastatic osteosarcoma after macroscopically complete surgical resection”. W polskiej wersji ChPL we wskazaniu nie zamieszczono informacji o występowaniu przerzutów oraz stopniu złośliwości nowotworu.

3 METODYKA

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego oceny skuteczności i bezpieczeństwa mifamurtydu.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych, metaanaliz dotyczących mifamurtydu oraz wytycznych praktyki klinicznej leczenia kostniakomięsaka.

- MEDLINE (Ovid): 1966 – 06.12.2012,
- EMBASE (Elsevier): 1980 – 06.12.2012,
- Cochrane Library: do 06.12.2012.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews),
- bazy danych prowadzone przez *Center for Reviews and Dissemination* w Yorku [*Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*, *Health Technology Assessment (HTA) Database*, *Ongoing Reviews Database*],
- bazy danych na stronach agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
 - *National Institute for Health Research (NIHR) Health Technology Assessment programme* (<http://www.hta.ac.uk/>),
 - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - MSAC (*Medical Services Advisory Committee*),
 - NOKC (*Norwegian Knowledge Centre for the Health Services*),
 - NZHTA (*New Zealand Health Technology Assessment*),
 - DACEHTA (*Danish Centre for Evaluation and Health Technology Assessment*),
 - FinOHTA (*Finnish Office for Health Technology Assessment*),

- HAS/ANAES (*Haute Autorité de Santé*),
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC).

Wnioski płynące z wyszukiwania opracowań wtórnych przedstawiono w punkcie 4.1.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, Current Controlled Trials: <http://www.controlled-trials.com/>),
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (I.D.), a następnie sprawdzona przez drugiego (D.G.). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie: aneks 8.1, 8.2, 8.3. Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości. Wyszukiwanie dotyczyło publikacji w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (I.D., D.G.). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. W drugim etapie kwalifikacji wzięli udział wszyscy badacze. Dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia pełnej zgodności.

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

<i>Metoda badania:</i>	badanie kliniczne z randomizacją lub bez oraz do analizy bezpieczeństwa: badania obserwacyjne
<i>Populacja:</i>	chorzy na kostniakomięsaka
<i>Rodzaj interwencji:</i>	mifamurtyd (schemat dawkowania zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego) w skojarzeniu z chemioterapią wielolekową
<i>Porównanie:</i>	chemioterapia wielolekowa
<i>Stan publikacji:</i>	badania opublikowane w formie pełnotekstowej

Ograniczenia językowe: publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim.

3.3 Kryteria wykluczenia badań

Metodyka badania: opisy przypadków,
artykuły przeglądowe i pogładowe,
listy do redakcji,
badania ze schematem dawkowania niezgodnym z ChPL

Punkty końcowe: doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia

Stan publikacji badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2005 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych),
protokoły z badań klinicznych,
badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji.

3.4 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przez jednego z autorów opracowania (I.D.), a następnie wrywkowo sprawdzane przez drugiego autora (D.G.) przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza – aneks 8.5. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.5 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania badań oceniono przy użyciu skali Jadad (patrz aneks 8.4).² Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,

- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority*).

Badania sklasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM” z 2009 roku (porównaj Tab. 1).

3.6 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, przedziały ufności, wartości średnie, odchylenie standardowe, mediany, współczynniki istotności statystycznej, hazard względny) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczono za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych w programie StatsDirect. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów przeglądu systematycznego.

Nie przeprowadzono metaanalizy z uwagi na odnalezienie tylko jednego badania włączonego do przeglądu systematycznego.

Wyniki skuteczności zamieszczono w postaci hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) za odnalezionymi publikacjami.

Obliczono ryzyko względne (RR, ang. *relative risk*) dla zdarzeń niepożądanych występujących podczas badania INT-0133. W przypadku stwierdzenia istotności statystycznej wyniku obliczano różnicę ryzyka (RD, ang. *risk difference*) oraz NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*).

Tab. 1
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

4 WYNIKI

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

Odnaleziono raport HTA dotyczący mifamurtydu w leczeniu kostniakomięsaka, które spełniały kryteria włączenia do raportu. Raport HTA powstał na zlecenie *National Institute for Health Research* (NIHR).³ Na podstawie tego raportu NICE wydał rekomendację dotyczącą mifamurtydu.⁴ Analiza NICE odnosi się również do analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny.

Odnaleziono również raporty EMA i FDA dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa mifamurtydu.

W polskich wytycznych (wytyczne Polskiej Unii Onkologii)⁵ oraz w wytycznych *European Society for Medical Oncology* (ESMO) nie zamieszczono zaleceń dotyczących stosowania mifamurtydu.⁶

4.1.1 Raport NIHR³

Dane z okresu o medianie 7,9 lat wskazują na poprawę ogólnego przeżycia w wyniku dodania mifamurtydu do chemioterapii. Ryzyko zgonu w grupie leczonej mifamurtydem w skojarzeniu z chemioterapią stanowiło 72% ryzyka występującego w grupie leczonej tylko chemioterapią (HR=0,72; 95%CI: 0,53; 0,97). Różnica w DFS pomiędzy badanymi grupami nie była istotna statystycznie, choć bliska osiągnięcia istotności statystycznej (HR=0,78; 95%CI: 0,61; 1,01; p=0,0586).

Wykonano również analizy *post hoc* dla porównania schematu A ze schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem a także schematu B ze schematem B w skojarzeniu z mifamurtydem. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematem A a schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem pod względem ogólnego przeżycia (HR=0,75; 95%CI: 0,49; 1,16; p=0,1949) a także DFS (HR=0,96; 95%CI: 0,67; 1,38; p=0,8357).

Uznano, że profil bezpieczeństwa ocenianych schematów leczenia jest zbliżony. Zwrócono uwagę na różnice w odsetku pacjentów wycofanych z badania z powodu rezygnacji z dalszego leczenia. Uznano, że różnice wynikają ze statusu leku Mepact® (brak rejestracji) lub z dyskomfortu związanego z koniecznością wlewów mifamurtydu po zakończeniu chemioterapii

Zwrócono uwagę na występujące różnice pomiędzy grupami w populacji wycofanych z leczenia po fazie indukcji pod względem występowania ocenianych punktów końcowych, tj. DFS i zgonów. Nie określono wpływu tej dysproporcji na wyniki badania INT-0133.

Podkreślono, że liczebność grupy badanej została oszacowana do wykrycia różnicy między grupami pod względem DFS a nie ogólnego przeżycia.

Zwrócono uwagę na znacznie większy odsetek pacjentów z gorszą odpowiedzią histologiczną, po fazie indukcji, w grupie leczonej schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem w porównaniu z pozostałymi grupami. Uznano, że wpływu tych okoliczności na wynik badania nie da się jednoznacznie określić.

Zgodność postępowania pacjentów z zaleceniami lekarza została oceniona jako dobra, choć podkreślono, że nie przedstawiono wyników dla każdej z grup osobno.

NICE wydał pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania mifamurtydu w leczeniu kostniakomięsaka zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.

Zwrócono uwagę na uchybienia metodologiczne podczas przebiegu badania INT-0133, mimo to badanie zostało uznane za generalnie dobrze przeprowadzone.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił analizę na 3 zestawach danych, tj. z okresu do czerwca 2003, z okresu do sierpnia 2006 i z okresu do marca 2007. Zarówno podmiot odpowiedzialny jak i NIHR wskazał analizę z danymi do 2007 roku za najbardziej odpowiednią do oceny skuteczności mifamurtydu.

Analizę skuteczności wykonano na podstawie danych z analizy NIHR oraz analizy przedstawionej przez wnioskodawcę. Podmiot odpowiedzialny oprócz analizy w populacji ogólnej przedstawił analizy w różnych podgrupach utworzonych ze względu na wiek, płeć, rasę, czynniki prognostyczne dla przebiegu choroby, w których porównywał chemioterapię w skojarzeniu z mifamurtydem z samą chemioterapią. Wyniki tych analiz wskazywały na poprawę ogólnego przeżycia w wyniku dołączenia mifamurtydu do leczenia.

NICE odniósł się do zarzutu ERG (ang. *Evidence review group*) do dokumentacji podmiotu odpowiedzialnego, tj. do braku wyników analizy dla porównania schematu A chemioterapii ze schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem. Wykonane przez ERG analizy dla tego porównania nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy interwencjami. NICE wskazał, że takie porównanie nie było przewidziane w protokole badania, tym samym liczebność populacji nie została oszacowana w celu wykrycia różnic pomiędzy tymi grupami. NICE uznał wskazywaną przez ERG interakcję między mifamurtydem a ifosfamidem za mało prawdopodobną.

Uznano, że utrata słuchu, występująca znacznie częściej w grupie stosujących chemioterapię i mifamurtyd w porównaniu z samą chemioterapią, jest prawdopodobnie wynikiem działania cisplatyny. Większą częstość utraty słuchu zaobserwowano tylko w grupie leczonej schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem. Częstość w tej grupie mieściła się w zakresie częstości występowania utraty słuchu jako działania niepożądanego cisplatyny (zwykle 5-15%).

4.1.2 Analiza EMA²⁰

Mifamurtyd (Mepact®) został zarejestrowany przez EMA 6. marca 2009 roku.

Analiza została wykonana na podstawie danych dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny. Dodatkowo w celu weryfikacji EMA przeprowadziła kontrolę wprowadzanych danych, ich kompletności, poprawności randomizacji oraz administracji i rejestrowania zdarzeń niepożądanych w wybranych 2 ośrodkach biorących udział w badaniu INT-0133. Kontrola przeprowadzona przez EMA wykazała, że sponsor nie wywiązał się w pełni z wdrożenia i utrzymania systemów jakości zapewniających prowadzenie i zgodność zgłaszanych zdarzeń z protokołem badania. W wyniku kontroli uznano, że zestaw danych po 2006 roku nie jest właściwą reprezentacją wyników z badania z uwagi na to, że zebrane dane pochodzą z okresu po zamknięciu bazy danych. Zgłoszono również wątpliwości co do cenzorowania danych. Uznano, że zidentyfikowane nieprawidłowości nie wpływają na końcowy wniosek z analizy, gdyż dotyczą niewielkiej liczby przypadków a przypadki te w równomiernym stopniu występowały w badanych grupach. Tym samym stwierdzono, że badanie INT-0133 było przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP) w stopniu wystarczającym do uzyskania zgody na rejestrację leku.

Wyniki analizy przeprowadzonej przez EMA wskazują na skuteczność leczenia mifamurtydem resekcyjnego kostniakomięsaka bez przerzutów. Zgodnie z wynikami analizy EMA dołączenie mifamurtydu do chemioterapii zwiększało przeżycie całkowite pacjentów z kostniakomięsakiem w porównaniu z samą chemioterapią. Ryzyko zgonu w grupie leczonych chemioterapią w skojarzeniu z mifamurtydem stanowiło 72% ryzyka w grupie leczonych samą chemioterapią – HR=0,72 (95%CI: 0,53; 0,97; p=0,0313). Uznano, że interakcja pomiędzy leczeniem mifamurtydem a ifosfamidem, jeśli występuje jest niewielka i o małym znaczeniu klinicznym.

Z uwagi na słabo zbadany mechanizm działania mifamurtydu zalecono przeprowadzenie badań farmakokinetyki mifamurtydu w celu oceny wpływu charakterystyki chorych (wiek, płeć, rasa) na efekt leczenia. Uznano, że występujące braki danych oraz brak danych z długookresowego okresu obserwacyjnego dla znacznego odsetka pacjentów nie wprowadza błędów na korzyść leczenia mifamurtydem. W opinii EMA obserwowana toksyczność mifamurtydu nie budzi zastrzeżeń w odniesieniu do skuteczności klinicznej wykazanej w badaniu INT-0133.

W celu kontroli bezpieczeństwa terapii mifamurtydem opracowano plan zarządzania ryzykiem. Na podstawie posiadanych danych EMA uznała, że nadzór nad bezpieczeństwem terapii (ang. *pharmacovigilance*) mifamurtydu powinien być prowadzony w sposób rutynowy.

4.1.3 Analiza FDA⁷

Komitet do spraw leków onkologicznych FDA w kwietniu 2007 roku wydał negatywną opinię w sprawie rejestracji mifamurtydu (Mepact®) we wskazaniu resekcyjny kostniakomięsaka o wysokim stopniu złośliwości bez przerzutów. Decyzję uzasadniono niewystarczającymi dowodami skuteczności leku. Komitet uznał, że badanie INT-0133 nie spełnia kryteriów niezbędnych do zarejestrowania leku. Zarejestrowanie leku przez

FDA zgodnie z *Kefauver Harris Amendment* wymaga wykazania skuteczności leku poprzez przedstawienia wyników 2 RCT, w których obserwowano istotną statystycznie korzyść ze stosowania leku dla istotnego klinicznie punktu końcowego. Dopuszcza się wykazanie skuteczności leku na podstawie wyników jednego RCT, o ile nie ma wątpliwości co do prawidłowości metodologii badania a przeprowadzenie kolejnego RCT jest nieetyczne lub trudne do zrealizowania.

Należy zauważyć, że FDA dokonywało oceny leku w oparciu o dane kliniczne kończące się na 2005 roku. Analiza EMA oparta była na komplecie bardziej aktualnych danych (do 2007 roku), co może mieć wpływ na różnice w rekomendacjach obu agencji.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem przeglądu. Wykluczano publikacje bez dostępnych abstraktów oraz napisane w językach innych niż polski, angielski, francuski i niemiecki.

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań przedstawiono na Ryc. 1.

Ostatecznie do przeglądu systematycznego zakwalifikowano 1 badanie randomizowane.

Autorzy przeglądu byli w pełni zgodni co do listy zakwalifikowanych badań.

4.2.1 Metodologia badań włączonych do opracowania

Zestawienie charakterystyki badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w Tab. 2.

Do analizy włączono randomizowane badanie kliniczne INT-0133 zrealizowane w schemacie 2x2. W badaniu porównywano schemat chemioterapii A ze schematem chemioterapii B a także skuteczność i bezpieczeństwo dołączenia mifamurtydu do tych schematów. Dawkowanie w schemacie A i B opisano w Tab. 3. W schemacie A stosowano: cisplatynę, doksorubicynę oraz metotreksat, natomiast w schemacie B: cisplatynę, doksorubicynę, metotreksat oraz ifosfamid.

Do badania włączono pacjentów z nowozdiagnozowanym kostniakomięsakiem. Kryteria włączenia i wyłączenia z badania opisano w rozdziale 4.2.4.

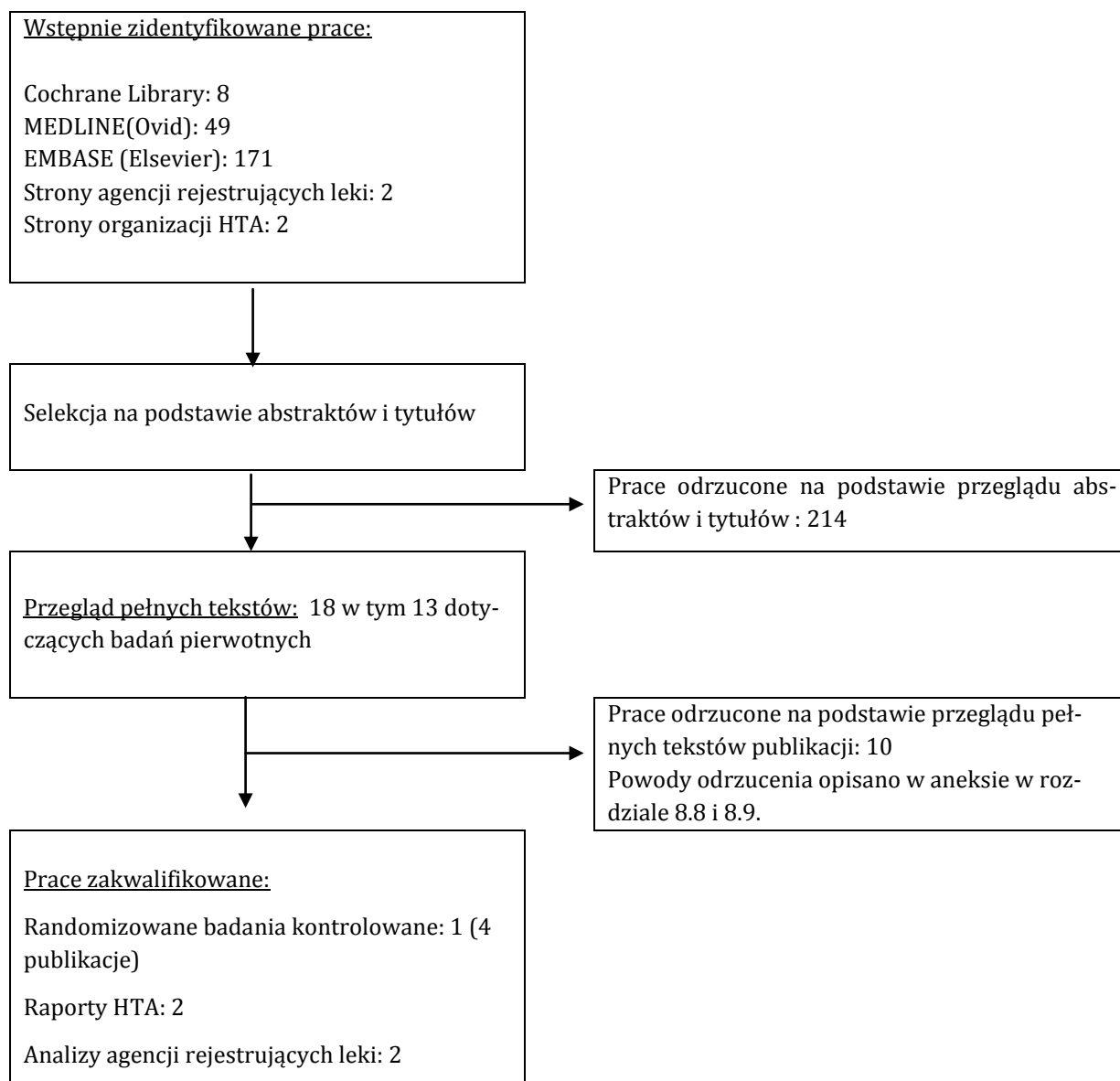
Badanie zostało przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych z udziałem 793 pacjentów. W publikacjach z badania nie zamieszczono informacji o liczbie ośrodków biorących udział w badaniu a także o czasie obserwacyjnym badania. Dane uzupełniono o informacje z dokumentu EMA.⁸

Badanie składało się z dwóch faz:

- fazy indukcji terapii, podczas której pacjenci otrzymywali schemat A lub B chemioterapii; fazą trwającą 10 tygodni i kończąca się operacją wycięcia nowotworu;
- fazy podtrzymującej - następującej po operacji, tj. rozpoczynającej się w 12 tygodniu od początku badania, o ile rany po operacji były dostatecznie zagojone.

Czas trwania chemioterapii podczas fazy podtrzymania zależał od schematu chemioterapii. Pacjenci leczeni schematem A ostatnią dawkę leku otrzymywali w 31 tygodniu, podczas gdy pacjenci leczeni schematem B w 38 tygodniu od rozpoczęcia badania. Schematy nie różniły się sumaryczną dawką cisplatyny, doksorubicyny i metotreksatu. Schemat leczenia pacjentów otrzymujących dodatkowo mifamurtyd zakładał podanie pacjentom 48 dawek mifamurtydu, tj. 2x w tygodniu przez pierwsze 12 tygodni oraz 1x w tygodniu przez następne 24 tygodnie.

Ryc. 1
Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa mifamurtydu (diagram QUOROM). Wyszukiwanie w dniu 06.12.2012.



Tab. 2
Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Podobieństwo grup w momencie randomizacji	Metoda badania
Badanie INT-0133 ^{9,10,11,12}	178, Stany Zjednoczone	662**	mediana czasu obserwacji pacjenta 7,7 lat	pacjenci z nowozdiagnozowanym kostniakomięsakiem; wiek 0-30 lat	- mifamurtyd w dawce 2 mg/m ² 2x w tygodniu przez 12 tygodni a następnie 1x w tygodniu przez 24 tygodnie i schemat A* - mifamurtyd w dawce 2 mg/m ² 2x w tygodniu przez 12 tygodni a następnie 1x w tygodniu przez 24 tygodnie i schemat B*	- schemat A* (doksorubicyna, metotreksat, cisplatyna) - schemat B* (doksorubicyna, metotreksat, cisplatyna, ifosfamid)	bd	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia według schematu 2x2

* dawkowanie leków w schemacie A i schemacie B zamieszczono w Tab. 3.; ** liczebność pacjentów z kostniakomięsakiem bez przerzutów za publikacją Meyers 2008

Tab. 3
Schemat dawkowania leków podczas chemioterapii w badaniu INT-0133 z wyłączeniem mifamurtydu.

Schemat A*	Schemat B*
<p>- cisplatyna 120 mg/m² we wlewie przez 4h w skojarzeniu z doksorubicyną 75 mg/m² we wlewie przez 72h</p> <p>2x w okresie indukcji: 0. i 5. tydzień</p> <p>2x w okresie podtrzymania: 12. i 17 tydzień</p> <p>- doksorubicyna 75 mg/m² we wlewie przez 72h</p> <p>2x w okresie podtrzymania: 22. i 27. tydzień</p>	<p>- doksorubicyna 75 mg/m² we wlewie przez 72h</p> <p>2x w okresie indukcji: 0. i 5. tydzień</p> <p>2x w okresie podtrzymania: 22. i 27. tydzień</p> <p>-cisplatyna 120 mg/m² we wlewie przez 4h</p> <p>2x w okresie podtrzymania: 32. i 38. tydzień</p>
<p>- metotreksat 12 mg/m² (maksymalnie 20 g) we wlewie przez 4h</p> <p>4x w okresie indukcji: 3., 4., 8. i 9. tydzień</p> <p>8x w okresie podtrzymania: 15., 16., 20., 21., 25., 26., 30. i 31. tydzień</p> <p>- leukoworyna 10 mg/d. po 24h od podania metotreksatu; podawanie do czasu stężenia metotreksatu w surowicy poniżej 100 nmoli/l</p>	
	<p>- ifosfamid 1,8 g/m²/d. dodatkowo osłonowo męsna przez 5 dni</p> <p>2x w okresie indukcji: 0. i 5. tydzień</p> <p>3x w okresie podtrzymania: 17., 27. i 35. tydzień</p>
Zastosowane dawki leków podczas całego leczenia	
<p>Cisplatyna: 480 mg/m²</p> <p>Doksorubicyna: 450 mg/m²</p> <p>Metotreksat: 144 g/m²</p>	<p>Cisplatyna: 480 mg/m²</p> <p>Doksorubicyna: 450 mg/m²</p> <p>Metotreksat: 144 g/m²</p> <p>Ifosfamid: 45 g/m²</p>

* różnice dotyczą schematu dawkowania cisplatyny oraz stosowania ifosfamidu

4.2.2 Badania wykluczone z przeglądu systematycznego

Badania pierwotne wykluczone z przeglądu systematycznego wraz z przyczynami wykluczenia zestawiono w aneksie (8.8).

4.2.3 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, była oceniana za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp.2 Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis

metody zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Na podstawie informacji zamieszczonych w publikacjach oraz raportach włączonych do przeglądu badanie INT-0133 uzyskało 3 punkt w skali Jadad. Nieuzyskanie maksymalnej oceny wynikało z braku zaślepienia badania. Informację o przyczynach przedwczesnego zakończenia badania zamieszczono w dokumentacji EMA i FDA.

Brak zaślepienia nie powinien być dużym ograniczeniem badania z uwagi na obiektywne kryteria oceny punktów końcowych, choć brak zaślepienia prawdopodobnie miał wpływ na znacznie większy odsetek pacjentów podejmujących decyzję o zakończeniu terapii w grupie otrzymującej mifamurtyd w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z grupą leczoną samą chemioterapią.

W publikacjach z badania INT-0133 głównym punktem końcowym analizy było przeżycie całkowite i przeżycie bez zdarzenia (EFS, ang. *event-free survival*), tj. czas od rozpoczęcia badania do wystąpienia progresji choroby, innego nowotworu, zgonu lub utraty kontaktu z pacjentem.

Z badania wykluczono 16 pacjentów (2%) wstępnie zakwalifikowanych do badania: 10 pacjentów nie otrzymało leczenia w okresie 30 dni od biopsji, co było niezgodne z protokołem badania, u 3 pacjentów nie występował kostniakomięsak, u jednego pacjenta podczas kwalifikacji do badania występowało zaburzenie pracy serca, 2 pacjentów wykluczono z uwagi na brak dopełnienia formalności przez ośrodek badawczy.

W badaniu brały udział dwie grupy ośrodków – ośrodki skupione w Children’s Cancer Group (COG) oraz Pediatric Oncology Group (POG). W ośrodkach POG dopuszczono kwalifikację do badania pacjentów z przerzutami. Pacjenci z przerzutami stanowili 11,7% populacji badania. W publikacjach przedstawiono dwie analizy: dla pacjentów bez przerzutów^{9,10} oraz dla pacjentów z przerzutami.¹¹ W publikacji podkreślono, że głównym celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii u pacjentów bez przerzutów.⁹

Publikacja Meyers 2008 zawiera opis uaktualnionej analizy, z tego względu dane dotyczące skuteczności zostaną opisane na podstawie informacji zamieszczonych w tej publikacji.

Tab. 4
Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie, ogółem (%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
INT-0133	kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia zgodnie ze schematem 2x2	2†	0	1*	3	70*	IIA	superiority	ITT	National Institutes of Health

† na podstawie raportu NIHR; * ukończony protokół badania (dane z analizy EMA)

4.2.4 Opis populacji

W Tab. 5 zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania włączonego do przeglądu systematycznego.

W badaniu wzięli udział pacjenci z kostniakomięśakiem w znacznym stopniu zaawansowania, u których biopsję wykonano nie wcześniej niż 30 dni przed rozpoczęciem badania. W jednej grupie ośrodków do badania dopuszczono kwalifikowanie pacjentów z przerzutami. Opublikowano oddzielną analizę wyników dla tej grupy chorych.¹¹

Do badania kwalifikowano pacjentów w wieku ≤ 30 lat. Średnia wieku w badaniu to około 13 lat. Pacjenci rasy białej stanowili ok. 66% populacji badanej. U większości chorych biorących udział w badaniu kostniakomięśak był zlokalizowany w obrębie kończyny dolnej, tj. kości udowej lub piszczelowej. Dokładną charakterystykę badanych grup zamieszczono w Tab. 6.

Tab. 5
Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
INT-0133	<p>nowozdiagnozowany kostniakomięśak w okresie do 30 dni od wykonania biopsji;</p> <p>kostniakomięśak w znacznym stopniu zaawansowania;</p> <p>wiek ≤ 30. roku życia;</p> <p>prawidłowe funkcjonowanie narządów wewnętrznych, tj. nerek: stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ razy norma lub współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) oznaczony metodą radioizotopową >40 ml/min/m² lub >70 ml/min/1,73m² lub inny odpowiednik GFR w normie; wątroby: stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ razy norma i aktywność AST, ALT $<2,5$ razy norma; serca: frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 50\%$ lub frakcja skracania na echokardiogramie $\geq 29\%$</p>	zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia

Tab. 6
Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.⁸

Badanie	Grupa	N	Wiek (lata)	Płeć męska (%)	Rasa biała (%)	Kość ramienne (%)	Lokalizacja kostniakomięsa								
							Kość promieniowa (%)	Kość łokciowa (%)	Ręka (%)	Kość udowa (%)	Kość piszczelowa (%)	Kość strzałkowa (%)	Noga (%)	Inna (%)	Niezna (%)
INT-0133	schemat A	174	13,8	48,9	66,7	10,3	1,1	0	0	52,3	23	4	0,6	4,6	4
	schemat A + mifamurtyd	167	14	56,9	65,3	12,6	0	0,6	0	54,5	26,9	1,8	0	3	0,6
	schemat B	166	13,5	52,4	72,3	9,6	2,4	0,6	0,6	57,8	22,9	1,2	0,6	4,2	0
	schemat B + mifamurtyd	171	13,8	61,4	61,4	12,3	2,9	0	0	53,2	26,3	1,8	0	2,3	1,2

4.2.5 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi analizy zamieszczonej w publikacji Meyers 2008 było przeżycie całkowite oraz przeżycie bez zdarzenia (EFS), czyli czas od rozpoczęcia badania do wystąpienia jednego ze zdarzeń:

- progresji choroby,
- diagnozy innego nowotworu,
- zgonu,
- utraty kontaktu z pacjentem.¹⁰

Zgodnie z protokołem badania pierwszorzędowym punktem końcowym badania INT-0133 było przeżycie bez choroby (DFS, ang. *disease-free survival*), tj. przeżycie do nawrotu kostniakomięsaka lub zgonu.²⁰

Liczebność grupy badanej została oszacowana przy założeniu: długiego przeżycia (ang. *long-term survival*) 60% pacjentów, modelu Gompertza z DFS 60% vs 72% oraz dwustronnego poziomu istotności 0,05, 80% mocy testu, 3-letniego okresu obserwacji lub 585 pacjentów. Oszacowane, że 50% niepowodzeń terapii wystąpi w okresie do 1,3 roku. Z uwagi na brak filtrów niezbędnych do przygotowania dawki mifamurtydu w okresie od czerwca 1995 do stycznia 1996 podjęto decyzję o dodatkowej randomizacji 60 pacjentów.³

4.2.6 Skuteczność

W Tab. 7 zamieszczono informacje dotyczące skuteczności mifamurtydu (MTP) za publikacją Meyers 2008. Stwierdzono istotną statystycznie przewagę schematu B w skojarzeniu z mifamurtydem nad schematem B pod względem EFS dla 6-letniego okresu badania, podczas gdy różnica w ogólnym przeżyciu była bliska istotności statystycznej. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy schematem A a schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem a także pomiędzy schematem A a schematem B.

Aby była możliwa ocena punktów końcowych zgodnie z zaplanowanym schematem badania 2x2 wymagany jest brak interakcji pomiędzy badanymi interwencjami. Przeprowadzony test statystyczny wykazał brak interakcji pomiędzy terapią mifamurtydem a schematem chemioterapii, tj. $p=0,102$ dla punktu końcowego EFS oraz $p=0,6$ dla ogólnego przeżycia.

Z uwagi na brak interakcji przeprowadzono analizę porównującą chemioterapię z chemioterapią w skojarzeniu z mifamurtydem. Wynik porównania wskazuje na istotną statystycznie różnicę na korzyść stosowania mifamurtydu dla ogólnego przeżycia oraz bliską istotności statystycznej przewagę chemioterapii w skojarzeniu z mifamurtydem nad chemioterapią pod względem EFS. Ryzyko zgonu (hazard ratio, HR) w grupie leczonej mifamurtydem w skojarzeniu z chemioterapią stanowi 71% ryzyka występującego w grupie leczonej tylko chemioterapią (Tab. 7).

Tab. 7

EFS i przeżycie całkowite w badaniu INT-0133 po 4 i 6 latach [N=662] (Źródło: publikacja z badania).¹⁰

Terapia	Mifamurtyd	Przeżycie bez zdarzenia (EFS)			Przeżycie całkowite		
		Odsetek pacjentów (%) po 4 latach	Odsetek pacjentów (%) po 6 latach	HR dla 6- letniego okresu	Odsetek pacjentów (%) po 4 latach	Odsetek pacjentów (%) po 6 latach	HR dla 6- letniego okresu
schemat A	+	65	63	0,99 (95%CI: 0,69; 1,4)	82	75	0,76 (95%CI: 0,49; 1,2)
schemat A	-	66	64		78	71	
schemat B	+	74	71	0,65 (95%CI:0, 45; 0,93)	86	81	0,66 (95%CI: 0,43; 1)
schemat B	-	60	58		77	70	
schemat A	+/-	65	63	p=0,91	80	73	p=0,83
schemat B	+/-	67	64		82	75	
schemat A i B	+	69	67	0,8 (95%CI: 0,62; 1) p=0,08	84	78	0,71 (95%CI: 0,52; 0,96) p=0,03
schemat A i B	-	63	61		78	70	
schemat A i B (cała popula- cja badania)	+/-	66	64	-	81	74	-

Aby wykluczyć wpływ na skuteczność leczenia przebiegu fazy indukcji porównano stopień nekrozy po fazie indukcji. Stopień nekrozy w obrębie guza oceniono metodą Huvos zmodyfikowaną przez *Children's Cancer Group*.¹³ Nekroza 3 lub 4 stopnia wystąpiła u 240 pacjentów z 559 pacjentów z prawidłowo wykonaną oceną nekrozy. U pozostałych pacjentów ocena była niemożliwa lub niewłaściwie wykonana. W publikacji zamieszczono informację o braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami pod względem odsetka pacjentów z nekrozą w stopniu 3 lub 4 (Tab. 8, Tab. 9).

Tab. 8

Stopień nekrozy po fazie indukcji chemioterapii (Źródło: publikacja z badania).¹⁰

Schemat leczenia	Stopień nekrozy po fazie indukcji													
	stopień 1		stopień 2A		stopień 2B		stopień 3		stopień 4		nieznany		suma	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
schemat A	6	3,6	21	12,5	49	29,2	51	30,4	23	13,7	18	10,7	168	100

Schemat leczenia	Stopień nekrozy po fazie indukcji													
	stopień 1		stopień 2A		stopień 2B		stopień 3		stopień 4		nieznany		suma	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
schemat A + MTP	6	3,7	27	16,6	59	36,2	33	20,3	22	13,5	16	9,8	163	100
schemat B	4	2,5	13	8,0	60	36,8	44	27,0	26	16,0	16	9,8	163	100
schemat B + MTP	3	1,8	18	10,7	52	31,0	53	31,6	19	11,3	23	13,7	168	100
wszyscy	19	2,9	79	11,9	220	33,2	181	27,3	90	13,6	73	11,0	662	100

Tab. 9
Stopień nekrozy po fazie indukcji chemioterapii (Źródło: opracowanie własne).

Schemat leczenia	Stopień nekrozy po fazie indukcji											
	stopień 1		stopień 2A		stopień 2B		stopień 3		stopień 4		nieznany	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
chemioterapia	10	3,02	34	10,27	109	32,93	95	28,70	49	14,80	34	10,27
chemioterapia + mifamurtyd	9	2,72	45	13,60	111	33,53	86	25,98	41	12,39	39	11,78

Autorzy zamieścili informację o braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem odsetka zgonów bez progresji choroby (Tab. 10).

Tab. 10
Zdarzenia występujące w badaniu (N=662) (Źródło: publikacja z badania)..

Zdarzenie	n	%
zgony bez progresji choroby*†	10	1,5
wystąpienie drugiego nowotworu*	13	2
nawrót choroby	217	33
suma	240	36,3

* zdarzenia występowały równomiernie w badanych grupach; † 5 zgonów związanych z leczeniem, tj. 4 zgony z powodu powikłań poinfekcyjnych, 1 zgon z powodu powikłań po operacji; 2 zgony w wyniku wypadku samochodowego; 1 zgon z powodu rany postrzałowej; 1 zgon z powodu przedawkowania nielegalnej substancji.

W publikacji z badania zamieszczono informację o liczbie pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby, konieczność operacji przerzutu a także o miejscu wystąpienia przerzutu. Autorzy zamieścili informację o braku istotnej statystycznie różnicy pomiędzy badanymi grupami pod względem odsetka pacjentów z nawrotem choroby (Tab. 11), odsetka

pacjentów operowanych z powodu przerzutu (Tab. 13) oraz lokalizacji przerzutu (Tab. 12).

Tab. 11

Pacjenci z nawrotem choroby (dane dostępne dla 86% pacjentów z nawrotem choroby N=240) (Źródło: publikacja z badania)..

Parameter	Schemat A		Schemat B	
	bez MTP	z MTP	bez MTP	z MTP
pacjenci z nawrotem choroby (n)	62	58	71	49
pacjenci z nawrotem choroby i dostępnymi danymi (n)	51	48	65	43
odsetek pacjentów z nawrotem choroby i dostępnymi danymi (%)	82,3	82,8	91,5	87,8

Tab. 12

Lokalizacja przerzutów u pacjentów z nawrotem choroby (brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami: p=0,45) (Źródło: publikacja z badania)..

Lokalizacja przerzutu	Schemat A				Schemat B			
	bez MTP		z MTP		bez MTP		z MTP	
	n	%	n	%	n	%	n	%
płuca	18	38	23	50	33	52	20	48
inne	30	63	23	50	30	48	22	52

Tab. 13

Odsetek pacjentów z operacją przerzutu (brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami: p=0,22) (Źródło: publikacja z badania).

Zdarzenie	Schemat A				Schemat B			
	bez MTP		z MTP		bez MTP		z MTP	
	n	%	n	%	n	%	n	%
operacja przerzutu	13	24	16	31	21	31	9	20

4.2.7 Bezpieczeństwo

4.2.7.1 Informacje z badań I i II fazy

Odnaleziono i włączono do analizy klinicznej pięć badań I i II fazy. Wszystkie miały charakter badań niekontrolowanych.

W badaniu I fazy brało udział 28 pacjentów z kostniakomięsakiem z przerzutami, którzy otrzymywali mifamurtyd 2 razy dziennie przez 9 tygodni. W badaniu dawkę początkową 0,05 mg/m² zwiększono stopniowo co 3 tygodnie do maksymalnie 12 mg/m². W Tab. 14 wymieniono zdarzenia niepożądane zaobserwowane podczas badania wraz z określeniem odsetka pacjentów, u których wystąpiły. Najczęściej występowały dreszcze następujące po gorączce. Obserwowane bóle głowy były łagodne. U 8 pacjentów wystąpiła konieczność redukcji dawki mifamurtydu. Konieczność ta wynikała najczęściej ze złego

samopoczucia stopnia III. Nie obserwowano objawów hepatotoksyczności i nefrotoksyczności.¹⁴

Tab. 14
Działania niepożądane występujące w badaniu I fazy.¹⁴

Zdarzenia niepożądane	Liczba pacjentów (%)*			
	dawka 0,05-0,25 mg/m ²	dawka 0,5-1,5 mg/m ²	dawka 2-4 mg/m ²	dawka 6-12 mg/m ²
dreszcze	11 (65)	19 (76)	21 (84)	12 (100)
gorączka	9 (53)	15 (60)	22 (88)	12 (100)
złe samopoczucie	8 (48)	9 (36)	18 (72)	10 (83)
nudności/wymioty	7 (41)	12 (48)	13 (52)	9 (75)
ból głowy	3 (18)	6 (24)	5 (20)	7 (58)
anoreksja	0	2 (8)	7 (28)	8 (67)
bóle mięśni	2 (12)	0	1 (4)	6 (50)
nadciśnienie	1 (6)	5 (20)	4 (16)	4 (33)
niedociśnienie	2 (12)	4 (16)	3 (12)	1 (8)
przyśpieszony oddech/ duszność	1 (6)	1 (4)	3 (12)	4 (33)
tachycardia	1 (6)	3 (12)	4 (16)	1 (8)
nadpotliwość	0	2 (8)	4 (16)	4 (33)
biegunka	1 (6)	1 (4)	1 (4)	1 (8)
zawroty głowy	1 (6)	0	1 (4)	2 (17)
kaszel	0	0	1 (4)	6 (50)

* liczba pacjentów i odsetek pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane podczas stosowania określonej dawki leku

W innym badaniu I fazy (N=27), w którym brali udział pacjenci z różnymi nowotworami stosowano mifamurtyd w dawce od 0,1 do 2,7 mg/m² raz w tygodniu przez 8 tygodni. Najczęstszymi obserwowanymi działaniami niepożądanymi były dreszcze oraz gorączka. Niedociśnienie stopnia I obserwowano u 12 pacjentów, w sumie podczas podania 21 z 93 dawek. Po pierwszej dawce mifamurtydu u 3 pacjentów wystąpiło niedociśnienie stopnia II wymagające interwencji lekarskiej. Nie obserwowano zdarzeń zakrzepowozatorowych i innych wymuszających modyfikację dawki leku.¹⁵

W jednym z badań I fazy (N=37) u pacjentów z guzami litymi stosowano mifamurtyd w dawce 0,01-6 mg/m² 2 razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Podczas terapii obserwowano najczęściej dreszcze, gorączkę oraz nadciśnienie. Gorączkę III stopnia zaobserwowano 4-krotnie. Również 4-krotnie zaobserwowano nadciśnienie IV stopnia. Dwóch pacjentów wymagało podania leków przeciwnadciśnieniowych. Działania niepożądane były częściej obserwowane po pierwszej dawce leku. Nie stwierdzono zaburzeń funkcjonowania narządów wewnętrznych. Nie obserwowano leukopenii, trombocytopenii, zmiany aktywności enzymów wątrobowych we krwi, zmiany krzepliwości krwi, zmiany poziomu immunoglobulin.¹⁶

W badaniu II fazy (N=29), w którym brali udział pacjenci z kostniakomięsakiem z przerzutami, działania niepożądane mifamurtydu były ograniczone do gorączki i dreszczy. Dreszcze rozpoczynały się 15 minut do 1,5 godziny po podaniu i trwały przez maksymalnie godzinę. Podwyższenie temperatury ciała o 0,8 do 3,7°C występowało po 1-3 godzinach od podania leku przez 1 godzinę z towarzyszącymi dreszczami. U jednego z pacjentów temperatura ciała wzrosła o 3,7°C do 40,3°C. Ból głowy występował po 1-2 godzinach po podaniu. Wszystkie objawy ustępowały po podaniu paracetamolu. Reakcje były obserwowane najczęściej po pierwszej dawce leku. Podanie kolejnych dawek wiązało się z minimalną reakcją lub jej brakiem (wyjątek: zmęczenie stopnia 1).^{17,18}

W badaniu II fazy u pacjentów z kostniakomięsakiem z przerzutami zastosowano mifamurtyd w skojarzeniu z ifosfamidem. Dwóch pacjentów z 9 miało astmę. Zaobserwowano u nich świszczący oddech oraz łagodną niewydolność oddechową w pierwszym i drugim tygodniu leczenia. W kolejnych tygodniach pacjenci ci otrzymywali albuterol i kromoglikan dwusodowy, co pozwoliło na kontrolę objawów. Jeden z pacjentów został wycofany z badania z powodu łagodnej niewydolności oddechowej spowodowanej wysiękiem osierdziowym. U jednego z pacjentów po 15-20 minutach od podania mifamurtydu wystąpiła tachykardia i przyśpieszenie oddechu, które ustąpiły po podaniu chlorowodoru difenhydraminy i nie były obserwowane po kolejnych podaniach mifamurtydu. Neutropenia oraz trombocytopenia obserwowana u pacjentów była łagodna i krótkotrwała. W badaniu nie obserwowano objawów hepatotoksyczności i nefrotoksyczności.¹⁹

4.2.7.2 Informacje z analizy EMA

Nie obserwowano różnicy pomiędzy grupami pod względem zgonów niezwiązanych z progresją choroby.¹⁰ Nie zamieszczono dokładnych danych dotyczących oceny bezpieczeństwa w żadnej publikacji z badania INT-0133, dlatego dane dotyczące bezpieczeństwa mifamurtydu dla badania INT-0133 przedstawiono za analizą EMA.²⁰

Podczas badania INT-0133 rejestrowano tylko ciężkie zdarzenia niepożądane, tj. stopnia 3 i 4.

Dane dotyczące zgłoszonych zdarzeń niepożądanych zestawiono w Tab. 15. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w analizie EMA najczęstszymi zdarzeniami niepożąda-

nymi 3 i 4 stopnia są: zmniejszenie liczby krwinek (neutrofili – 47% pacjentów, leukocytów – 24%, trombocytów – 29% pacjentów), nudności i wymioty (18% pacjentów) oraz obiektywnie oceniona utrata słuchu (12%). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla wymienionych zdarzeń z wyjątkiem utraty słuchu: obiektywnie oceniony deficyt – RR=1,63 (95%CI: 1,01; 2,66); p=0,0474. Autorzy analizy zwrócili uwagę, że najczęściej występujące zdarzenia niepożądane są działaniami niepożądanymi charakterystycznymi dla chemioterapii.

W grupie leczonych bez mifamurtydu zaobserwowano częstsze występowanie nieprawidłowego klirensu kreatyniny w porównaniu z grupą otrzymującą chemioterapię w skojarzeniu z mifamurtydem.²⁰

Podczas badania zaobserwowano 5 potencjalnych reakcji alergicznych na mifamurtyd w tym pokrzywkę, wysypkę plamisto-rumieniową, rumień wielopostaciowy, niewydolność oddechową. U trzech pacjentów zaprzestano podawanie mifamurtydu, u 1 opóźniono podanie dawki leku, u 1 zmniejszono dawkę do 2 mg/m².

Podczas badania INT-0133 zaobserwowano 2 wysięki w opłucnej oraz 1 wysięk osierdziowy. Zdarzenia te obserwowano również w badaniach I i II fazy, tj. 3 wysięki w opłucnej oraz 1 wysięk osierdziowy z wysiękiem w opłucnej. Informacja o wysięku w opłucnej znajduje się na liście działań niepożądanych w ChPL,²¹ natomiast wysięk osierdziowy jest monitorowany ze szczególną uwagą w ramach PSUR, w związku z potencjalnym powiązaniem zdarzenia z terapią mifamurtydem.

W badaniu INT-0133 w grupie leczonej mifamurtydem wystąpiły: napady padaczkowe, bolesne skurcze kończyn, które określono jako możliwie związane z mifamurtydem. Zdarzenia związane z układem nerwowym wystąpiły również w badaniach I i II fazy, tj. drgawki, skurcze mięśni, leukoencefalopatia (każde wystąpiło 1 raz).

W badaniu INT-0133 zaobserwowano łagodną arytmieję u jednego z pacjentów leczonych mifamurtydem. Nie obserwowano takich zdarzeń w badaniach I i II fazy.

Tab. 15

Ciężkie zdarzenia niepożądane (stopień 3 i 4) zarejestrowane podczas badania INT-0133, opisane w analizie EMA.²⁰

Zdarzenie niepożądane	Schemat A (N=174)		Schemat A i mifamurtyd (N=167)		Schemat B (N=166)		Schemat B + mifamurtyd (N=171)		Chemioterapia +MTP vs chemioterapia RR (95%CI)*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Hematologia inny nowotwór	4	2	4	2	3	2	3	2	1,01 (0,36; 2,84) p=0,9911
Nerki skurczowe ciśnienie krwi	3	2	1	1	1	1	0	0	0,25 (0,03; 2,24) p=0,2159
rozkurczowe ciśnienie krwi	3	2	1	1	3	2	1	1	0,34 (0,07; 1,65) p=0,1789

Zdarzenie niepo- żądane	Schemat A (N=174)		Schemat A i mifamurtyd (N=167)		Schemat B (N=166)		Schemat B + mifamurtyd (N=171)		Chemioterapia +MTP vs chemioterapia RR (95%CI)*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
hematuria	0	0	0	0	1	1	0	0	0,34 (0,01; 8,20) p=0,5029
pęcherz	1	1	0	0	0	0	0	0	0,34 (0,01; 8,20) p=0,5029
Układ pokar- mowy zapalenie jamy ustnej	94	54	82	49	61	37	73	43	1,01 (0,85; 1,19) p=0,9438
ból brzucha	4	2	6	4	3	2	5	3	1,58 (0,62; 4,03) p=0,3375
zaparcie	6	3	7	4	3	2	3	2	1,12 (0,46; 2,72) p=0,8060
biegunka	6	3	3	2	5	3	11	6	1,28 (0,59; 2,78) p=0,5322
nudności i wy- mioty	36	21	35	21	23	14	24	14	1,01 (0,72; 1,40) p=0,9719
Układ odde- chowy pojemność ży- ciowa	0	0	2	1	1	1	0	0	2,01 (0,18; 22,08) p=0,5674
funkcjonalne	0	0	1	1	2	1	1	1	1,01 (0,14; 7,10) p=0,9953
kliniczne	0	0	0	0	2	1	0	0	0,20 (0,01; 4,18) p=0,3000
Serce rytm	1	1	3	2	1	1	1	1	2,01 (0,37; 10,91) p=0,4177
echo	1	1	2	1	0	0	3	2	5,03 (0,59; 42,83) p=0,1393
funkcjonalne	0	0	0	0	1	1	0	0	0,34 (0,01; 8,20) p=0,5029
nadciśnienie tęnicze	2	1	1	1	0	0	0	0	0,50 (0,05; 5,52) p=0,5740
niedociśnienie	3	2	0	0	4	2	1	1	0,14 (0,02; 1,16) p=0,0688
Układ nerwowy czucie obwodowe	0	0	1	1	5	3	4	2	1,01 (0,29; 3,44) p=0,9925
dotyczące mózgu	6	3	7	4	8	5	6	4	0,93 (0,45; 1,96) p=0,8566
Skóra	14	8	7	4	8	5	6	4	0,59 (0,30; 1,16) p=0,1275
Alergia	2	1	3	2	2	1	3	2	1,51 (0,43; 5,30) p=0,5210

Zdarzenie niepożądane	Schemat A (N=174)		Schemat A i mifamurtyd (N=167)		Schemat B (N=166)		Schemat B + mifamurtyd (N=171)		Chemioterapia +MTP vs chemioterapia RR (95%CI)*
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Słuch obiektywny deficyt	8	5	26	16	16	10	13	8	1,63 (1,01; 2,66) p=0,0474 RD=0,045 (0,001; 0,088) p=0,0441 NNH=22,32 (11,3; 839,2)
subiektywny deficyt	1	1	10	6	1	1	2	1	6,04 (1,36; 26,76) p=0,0180 RD=0,030 (0,008; 0,051) p=0,0065 NNH=33,76 (19,6; 120,7)
Infekcja	48	28	33	20	33	20	40	23	0,91 (0,69; 1,20) p=0,4895
Gorączka	5	3	2	1	3	2	4	2	0,75 (0,26; 2,15) p=0,5981
Reakcja miejscowa	2	1	0	0	3	2	1	1	0,20 (0,02; 1,71) p=0,1423
Samopoczucie	6	3	7	4	3	2	2	1	1,01 (0,40; 2,50) p=0,9899
Zmiana masy ciała	4	2	2	1	0	0	4	2	1,51 (0,43; 5,30) p=0,5210
Stan sprawności	1	1	1	1	0	0	1	1	2,01 (0,18; 22,08) p=0,5674

* w analizie EMA nie obliczono RR i RD

Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym dotyczącym parametrów laboratoryjnych w badaniach fazy II była leukopenia, którą zgłoszono u 20% pacjentów. Spośród tych pacjentów 4 (N=51) miało przynajmniej jeden epizod leukopenii stopnia 3 lub 4. Drugim co do częstości zdarzeniem niepożądanym dotyczącym parametrów laboratoryjnych była anemia stwierdzona u 12% pacjentów (6/51), z czego u 2 pacjentów była to anemia 3 stopnia. Nie obserwowano anemii 4 stopnia. Neutropenię stwierdzono u 3 pacjentów biorących udział w badaniu Protocol 10 (N=12), w którym mifamurtyd stosowano w skojarzeniu z cisplatyną lub ifosfamidem. W badaniach wczesnej fazy stwierdzono z częstością <5% glukozę w moczu, hiperkaliemię, hipomagnezemię (każde zdarzenie u 2 na 51 pacjentów), aplazję erytrocytów, zwiększone stężenie kreatyniny lub mocznika we krwi, zwiększenie ciężaru właściwego moczu, hiponatremię, hipofosfatemię, białkomocz, ketonurię (każde zdarzenie u 1 z 51 pacjentów).

W analizie EMA zdarzenia niepożądane dotyczące parametrów laboratoryjnych w badaniu INT-0133 zamieszczono w tabeli (Tab. 16).

Tab. 16
Działania niepożądane dotyczące parametrów laboratoryjnych w badaniu INT-0133 na podstawie informacji z analizy EMA.

Zdarzenie niepożądane	Schemat A		Schemat A i mifamurtyd		Schemat B		Schemat B + mifamurtyd		Chemioterapia +MTP vs chemioterapia RR (95%CI)¶
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Hematologia									
leukocyty	40	23	29	17	44	27	53	31	0,98 (0,75; 1,28) p=0,8927
neutrofile	84	48	75	45	71	43	85	50	1,04 (0,88; 1,22) p=0,6480
trombocyty	56	32	48	29	43	26	49	29	0,99 (0,78; 1,25) p=0,9041
hemoglobina	14	8	14	8	14	8	18	11	1,15 (0,71; 1,87) p=0,5726
węzły chłonne	2	1	2	1	3	2	4	2	1,21 (0,37; 3,92) p=0,7540
Koagulacja									
czas protrombinowy	0	0	0	0	1	1	0	0	0,34 (0,01; 8,20) p=0,5029
częściowy czas trombolastyny	0	0	0	0	0	0	0	0	-
Wątroba									
AST	48	28	52	31	66	40	60	35	0,99 (0,80; 1,22) p=0,9135
ALT	84	48	86	51	102	61	91	53	0,96 (0,83; 1,10) p=0,5417
fosfataza alkaliczna	4	2	0	0	2	1	5	3	0,84 (0,26; 2,72) p=0,7690
bilirubina całkowita	19	11	12	7	17	10	16	9	0,78 (0,49; 1,25) p=0,3065
Trzustka									
amylaza	1	1	1	1	0	0	2	1	3,02 (0,32; 28,87) p=0,3377
glukoza	14	8	4	2	12	7	10	6	0,54 (0,29; 1,02) p=0,0573
Nerki									
BUN	2	1	1	1	0	0	2	1	1,51 (0,25; 8,97) p=0,6511
kreatynina	3	2	4	2	2	1	2	1	1,21 (0,37; 3,92) p=0,7540

Zdarzenie niepożądane	Schemat A		Schemat A i mifamurtyd		Schemat B		Schemat B + mifamurtyd		Chemioterapia +MTP vs chemioterapia RR (95%CI)¶
	n	%	n	%	n	%	n	%	
klirens kreatyniny	5	3	1	1	9	5	1	1	0,14 (0,03; 0,63) p=0,0099 RD=-0,035 (-0,058; -0,013) p=0,0023 NNT=28,36 (17,3; 79,3)
Elektrolity	5	3	2	1	2	1	0	0	0,29 (0,06; 1,37) p=0,1182
sód									
potas	10	6	8	5	11	7	8	5	0,77 (0,41; 1,44) p=0,4099
wapń	5	3	2	1	2	1	3	2	0,72 (0,23; 2,24) p=0,5690
magnez	3	2	6	4	2	1	3	2	1,81 (0,61; 5,35) p=0,2825

* ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; PTT – częściowy czas tromboplastyny; PT – czas protrombinowy, BUN – azot mocznikowy we krwi; ¶ w analizie EMA nie obliczono RR i RD

W badaniu INT-01333 nie stwierdzono istnienie statystycznie większego odsetka pacjentów wycofanych z leczenia z powodu toksyczności. Z grup stosujących mifamurtyd wycofano podczas fazy utrzymania znacznie więcej pacjentów w wyniku decyzji pacjenta lub rodziców pacjenta – RR=3,26 (95%CI: 1,83; 5,81) (Tab. 17). EMA wskazuje w analizie, że pacjenci rezygnowali z leczenia mifamurtydem po zakończenia podawania schematu chemioterapii A lub B, ale także z powodu reakcji na mifamurtyd, tj. z powodu gorączki i dreszczy.

Tab. 17

Przyczyny wycofania z badania oraz odsetki wycofanych z badania INT-0133 na podstawie danych zamieszczonych w analizie EMA.

Zdarzenie niepożądane	Schemat A		Schemat A i mifamurtyd		Schemat B		Schemat B + mifamurtyd		Chemioterapia +MTP vs chemioterapia RR (95%CI)
	n	%	n	%	n	%	n	%	
początek badania	174	-	167	-	166	-	171	-	-
faza infukcji	170	100	164	100	164	100	169	100	-
wycofanie w wyniku decyzji rodzica/pacjenta	3	1,76	4	2,44	5	3,05	4	2,37	1,00 (0,38; 2,64) p=0,9952

Zdarzenie niepożądane	Schemat A		Schemat A i mifamurtyd		Schemat B		Schemat B + mifamurtyd		Chemioterapia +MTP vs chemioterapia RR (95%CI)
	n	%	n	%	n	%	n	%	
wycofanie w wyniku decyzji lekarza	3	1,76	1	0,61	0	0	0	0	0,33 (0,03; 3,20) p=0,3416
wycofanie w wyniku progresji choroby	6	3,53	6	3,66	4	2,44	3	1,78	0,90 (0,37; 2,19) p=0,8212
wycofanie ze względu na toksyczność	0	0	0	0	2	1,22	1	0,59	0,50 (0,05; 5,50) p=0,5723
faza podtrzymania	153	100	145	100	148	100	158	100	
wycofanie w wyniku decyzji rodzica/pacjenta	8	5,23	20	13,79	6	4,05	26	16,46	3,26 (1,83; 5,81) p=0,0001 RD=0,105 (0,058; 0,152) p=0,0000
wycofanie w wyniku decyzji lekarza	0	0	1	0,69	6	4,05	4	2,53	0,83 (0,26; 2,68) p=0,7528
wycofanie w wyniku progresji choroby	9	5,88	8	5,52	7	4,73	9	5,7	1,06 (0,54; 2,05) p=0,8733
wycofanie ze względu na toksyczność	1	0,65	1	0,69	4	2,7	2	1,27	0,60 (0,14; 2,47) p=0,4759
ukończony protokół badania (względem pacjentów biorących udział w fazie indukcyjnej)	130	76,5	108	65,9	120	73,2	106	62,7	1,00 (0,38; 2,64) p=0,9952

4.2.7.3 Informacje z ChPL

Poniżej opisano informacje dotyczące bezpieczeństwa mifamurtydu z ChPL.²¹

Przynajmniej jedno działania niepożądane wystąpiło u większości pacjentów biorących udział w badaniach wczesnej fazy (N=248). Większość działań niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie a profil działań niepożądanych było podobny w badaniach wczesnej fazy oraz w badaniach dotyczących tylko kostniakomięsaka (N=51). W badaniu III fazy (INT-0133) odnotowywano tylko ciężkie działania niepożądane. Prawdopodobnie profil działań niepożądanych w badaniu III fazy był podobny do występującego w badaniach wczesnej fazy i w badaniach dotyczących tylko kostniakomięsaka. Działania niepożądane występujące bardzo często lub często wymieniono w Tab. 18.

Nie stwierdzono różnicy w częstości występowania niedokrwistości między chemioterapią z mifamurtydem, a samą chemioterapią. Niedokrwistość zgłoszono u ok. 2,5% pacjentów.

W ChPL zamieszczono komentarze do niektórych działań niepożądanych:

- utrata słuchu – „nie jest jasne czy stosowanie produktu Mepact® i chemioterapii wielolekowej może zwiększać utratę słuchu”, w grupie leczonej mifamurtydem stwierdzono większy odsetek pacjentów z obiektywną i subiektywną utratą słuchu w grupach leczonych mifamurtydem, tj. 12% i 17% w porównaniu z samą chemioterapią, tj. 7% i 1%;
- w badaniu wczesnej fazy zgłoszono przypadek poważnej podostrej zakrzepicy, natomiast w RCT nie zgłoszono żadnych ciężkich zdarzeń należących do klasy zaburzeń serca i naczyniowych;
- w badaniach wczesnej fazy u 2 pacjentów chorych na astmę wystąpił rozwój łagodnej do umiarkowanej niewydolności oddechowej związanej z mifamurtydem;
- nasilenie dreszczy, gorączki i zmęczenia było przemijające, zwykle łagodne do umiarkowanego, nasilenie objawów przeważnie zmniejszało się po zastosowaniu leczenia paliatywnego;
- u jednego z pacjentów wystąpiło podwyższenie stężenia mocznika i kreatyniny w moczu.

Maksymalna tolerowana dawka w badaniach fazy I to 4-6 mg/m². Przyczyną ograniczenia zwiększonej dawki leku w badaniach było najczęściej wystąpienie gorączki, dreszczy, zmęczenia, nudności, wymiotów, bólu głowy oraz niedociśnienia lub nadciśnienia tętniczego.

Tab. 18

Wykaz działań niepożądanych mifamurtydu występujących często lub bardzo często zamieszczony w charakterystyce produktu leczniczego Mepact®.²¹

bardzo często (≥1/10) (w nawiasie zamieszczono informację o odsetku pacjentów ze zgłoszonym działaniem niepożądanym)

zaburzenia krwi i układu chłonnego: niedokrwistość;

zaburzenia metabolizmu i odżywiania: jadłowstręt (21%; u pacjentów w późnym stadium raka);

zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy (50%), zawroty głowy (17%);

zaburzenia serca: tachykardia (50%);

zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie tętnicze (26%), niedociśnienie (29%);

zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność (21%), przyspieszenie oddechu (13%), kaszel (18%);

zaburzenia żołądka i jelit: wymioty (44%), biegunka (13%), zaparcie (17%), ból brzucha, nudności (57%);

zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: nadmierna potliwość (11%);

zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból mięśni (31%), ból stawów (10%), ból pleców (15%), bóle kończyn (12%);

zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: gorączka (85%), dreszcze (89%), zmęczenie (53%), hipotermia (23%), bóle (15%), złe samopoczucie (13%), osłabienie (13%), ból w klatce piersiowej (11%)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

zakażenia i zarażenia pasożytnicze: sepsa, zapalenie tkanki podskórnej, nieżyt błony śluzowej nosa i gardła, zakażenie w miejscu wprowadzenia cewnika, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, zapalenie gardła, zakażenie wirusem *Herpes simplex*;

nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone: ból nowotworowy;

zaburzenia krwi i układu chłonnego: leukopenia, trombocytopenia, granulocytopenia;

zaburzenia metabolizmu i odżywiania: odwodnienie, hipokaliemia, zmniejszenie apetytu;

zaburzenia psychiczne: dezorientacja, depresja, bezsenność, lęk;

zaburzenia układu nerwowego: parestezje, niedoczulica, drżenie, senność, letarg;

zaburzenia oka: nieostre widzenie;

zaburzenia ucha i błędnika: zawroty głowy, szumy uszne, utrata słuchu;

zaburzenia serca: sinica, palpacje;

zaburzenia naczyniowe: zapalenie naczyń żylnych, udarzenia gorąca, bledość;

zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: wysięk w opłucnej, nasiloną duszność, produktywny kaszel, krwioplucie, świszczący oddech, krwawienie z nosa, duszność wysiłkowa, obrzęk zatok obocznych nosa, obrzęk błony śluzowej nosa, ból gardła i krtani;

zaburzenia żołądka i jelit: ból w nadbrzuszu, objawy dyspeptyczne, wzdęcie, ból w podbrzuszu;

zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: ból w obrębie wątroby;

zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: pokrzywka, świąd, rumień, łysienie, suchość skóry;

zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: skurcze mięśniowe, ból karku, ból w okolicy pachwin, bolesność kości, bóle barków, bóle ze ściany klatki piersiowej, sztywność mięśniowo szkieletowa;

zaburzenia nerek i dróg moczowych: krwimocz, objawy dyzuryczne, częstomocz;

zaburzenia układu rozrodczego i piersi: bolesne miesiączkowanie;

zaburzenia ogólne i w stany miejscu podania: obrzęki obwodowe, obrzęki, zapalenie błon śluzowych, rumień w miejscu podania leku, reakcje w miejscu podania leku, bolesność w miejscu założenia cewnika, dyskomfort w klatce piersiowej, uczucie przeziębienia;

badania diagnostyczne: obniżenie masy ciała;

urazy, zatrucia i powikłania: ból pooperacyjny

4.2.7.4 Okresowe raporty o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR)

4.2.7.4.1 Metodyka PSUR

W przeglądzie opisano wyniki okresowych raportów o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*) dostarczone przez podmiot odpowiedzialny – IDM Pharma SAS.

Mifamurtyd podlega ocenie co 6 miesięcy. Do dnia dzisiejszego powstało 5 dokumentów PSUR, które obejmowały okres od 05.03.2009 do 05.09.2011 (Tab. 19).

Tab. 19
Zestawienie dokumentów PSUR włączonych do analizy bezpieczeństwa.

Nazwa raportu	Okres objęty oceną	Data opublikowania
PSUR-1	05.03.2009-05.09.2009	27.10.2009
PSUR-2	06.09.2009-05.03.2010	23.04.2010
PSUR-3	06.03.2010-05.09.2010	22.10.2010
PSUR-4	06.09.2010-05.03.2011	20.04.2011
PSUR-5	06.03.2011-05.09.2011	20.10.2011

Mepact® (mifamurtyd) został zarejestrowany przez EMA 6. marca 2009 roku. Informacje dotyczące statusu rejestracyjnego na świecie zamieszczono w Tab. 20.

Tab. 20
Status rejestracyjny mifamurtydu na świecie – państwa w których mifamurtyd został zarejestrowany.

Kraj	Data rejestracji	Data wprowadzenia do obrotu	Nazwa handlowa
Austria	06.03.2009	luty 2010	Mepact®
Belgia	06.03.2009		Mepact®
Bułgaria	06.03.2009		Mepact®
Cypr	06.03.2009		Mepact®
Czechy	06.03.2009		Mepact®
Dania	06.03.2009		Mepact®
Estonia	06.03.2009		Mepact®
Finlandia	06.03.2009		Mepact®
Francja	06.03.2009		Mepact®
Grecja	06.03.2009	czerwiec 2011	Mepact®
Hiszpania	06.03.2009	wrzesień 2010	Mepact®
Holandia	06.03.2009		Mepact®
Irlandia	06.03.2009		Mepact®
Islandia	06.03.2009		Mepact®
Izrael	W trakcie		Mepact®
Liechtenstein	06.03.2009		Mepact®
Litwa	06.03.2009		Mepact®
Łotwa	06.03.2009		Mepact®
Luksemburg	06.03.2009		Mepact®
Malta	06.03.2009		Mepact®
Meksyk	06.12.2010	maj 2011	Mepact®
Niemcy	06.03.2009	luty 2010	Mepact®
Norwegia	06.03.2009		Mepact®
Polska	06.03.2009		Mepact®
Portugalia	06.03.2009		Mepact®
Rumunia	06.03.2009		Mepact®
Słowacja	06.03.2009		Mepact®
Słowenia	06.03.2009		Mepact®
Szwajcaria	14.04.2010	wrzesień 2010	Mepact®
Szwecja	06.03.2009		Mepact®
Węgry	06.03.2009		Mepact®
Wielka Brytania (UK)	06.03.2009	luty 2010	Mepact®
Włochy	06.03.2009	styczeń 2011	Mepact®

Tab. 21
Sprzedaż mifamurtydu (Mepact®) w okresie od zarejestrowania leku w Europie.

Okres	Liczba sprzedanych fiolek									
	Niemcy	Szwajcaria	Austria	Hiszpania	UK	Włochy	Meksyk	Portugalia	Grecja	Singapur
06.09.2009-05.03.2010	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
06.03.2010-31.03.2010	12	18*	-	-	-	-	-	-	-	-
04.2010	12	8*	4	12*	-	-	-	-	-	-
05.2010	16	4*	0	8*	-	-	-	-	-	-
06.2010	32	6*	0	18*	14	-	-	-	-	-
07.2010	78	0	2	48*	11	-	-	-	-	-
08.2010	48	-	-	14*	13	-	-	-	-	-
09.2010	72	12*	2	44*	36	0	-	-	-	-
10.2010	40	0	2	64*	27	0	-	-	-	-
11.2010	28	0	4	96*	17	0	-	-	-	-
12.2010	42	12	0	60*	29	0	-	-	-	-
01.2011	28	12	0	68*	45	6	-	-	-	-
02.2011	42	12	0	68	16	14	-	-	-	-
03.2011	56	0	0	59	54	24	0	0	0	0
04.2011	50	0	0	69	25	8	0	0	0	0
05.2011	56	12	0	106	12	18	18	0	0	0
06.2011	41	0	0	59	14	22	0	0	0	12*
07.2011	43	0	0	77	25	47	24	0	59	0
08.2011	50	0	0	23	22	23	48	12*	0	24*
SUMA	754	96	14	893	360	162	90	12	59	36
										2 476

* fiołki sprzedane w ramach NPP, ang. *Named Patient Programme*

W raportach PSUR zawarto dane dotyczące sprzedaży fiolek preparatu Mepact® (Tab. 21). Na podstawie sprzedaży obliczono liczbę pacjentów, którzy stosowali lek w okresie po rejestracji z wyłączeniem pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych. W okresie objętym monitorowaniem produkt leczniczy Mepact® stosowało 91 pacjentów, w tym 43 w okresie PSUR-5.[†] Ponadto w badaniach klinicznych wzięło udział 982 pacjentów: 785 pacjentów w badaniach klinicznych I, II lub III fazy oraz 197 pacjentów w ramach programów charytatywnych sponsorowanych przez producenta leku.

Źródłem danych dotyczących działań niepożądanych leków były zdarzenia zebrane przez Millennium Pharmaceuticals, Inc. w światowej bazie danych Millenium, a także dane z badań klinicznych, publikacji, raportów urzędów rejestracji leków, raportów niemedyceńskich. W dokumentach PSUR przedstawiono opisy przypadków działań niepożądanych leku – ICSR (ang. *individual case safety reports*). ICSR włączano do raportu, jeśli spełniał następujące kryteria:

- identyfikowalny raportujący;
- identyfikowalny pacjent;
- opisana reakcja/zdarzenie;
- nazwa produktu leczniczego podejrzanego o wywołanie działania niepożądanego.

Zgodnie z planem oceny ryzyka dla mifamurtydu (Mepact®) szczególną uwagę zwrócono na: zdarzenia sercowo-naczyniowe zwłaszcza niewydolność serca, arytmie, zakrzepicę, krwawienia; alergię oraz zdarzenia immunologiczne; zaburzenia oddychania; nasiloną toksyczność w obrębie układu pokarmowego. Uznano, że potencjalne ryzyko stosowania mifamurtydu może wiązać się z ototoksycznością, toksycznością dla układu nerwowego, maskowaniem infekcji przez działania niepożądane mifamurtydu, zdarzeniami dotyczącymi narządu wzroku, stanem zapalnym lub reakcją autoimmunologiczną, hepatotoksycznością, nefrotoksycznością, mielosupresją.

Zalecono monitorowanie ze szczególną uwagą: wysięku osierdziowego, zapalenia osierdza, obrzęków i obrzęków obwodowych, w odpowiedzi na zgłoszenie takich zdarzeń podczas okresu objętego przez PSUR.

4.2.7.4.2 Wyniki

Podczas okresu PSUR-1 zgłoszono 8 ICSR z czego 3 opisujące ciężkie zdarzenia niepożądane niewymienione w ChPL: wysięk osierdziowy, obrzęk obwodowy (niespodziewany z uwagi na ciężkość), obrzęk płuc (Tab. 22). Zakwestionowano związek obrzęku obwodowego i obrzęku płuc z leczeniem mifamurtydem. Podjęto decyzję o zwróceniu szcze-

[†] Liczbę pacjentów stosujących mifamurtyd obliczono poprzez określenie liczby możliwych pełnych terapii (48 wstrzyknięć) 10-letnich pacjentów na podstawie sprzedanych mg leku.

gólnej uwagi na przypadki wysięku osierdziowego, obrzęku obwodowego, obrzęku płuc podczas kolejnych okresów monitorowania bezpieczeństwa mifamurtydu.

W PSUR-2 analizowano 7 ICSR, wszystkie dotyczyły pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych. Spośród 7 ICSR 3 zawierały opis ciężkich, zdarzeń niepożądanych niewymienionych w ChPL: obrzęk obwodowy (uznany za niespodziewany z uwagi na ciężkość), obrzęk płuc,[‡] drgawki (Tab. 22). Zakwestionowano związek między stosowaniem mifamurtydu a zdarzeniem niepożądanym.

W okresie PSUR-3 otrzymano 10 ICSR, z czego w 4 opisano ciężkie, zdarzenia niepożądane niewymienione w ChPL. Dwa z nich pochodziły ze spontanicznych zgłoszeń (Tab. 22).

W okresie PSUR-4 otrzymano 28 ICSR zawierających opis 64 zdarzeń niepożądanych. Zgłoszono 11 ICSR opisujących ciężkie, zdarzenia niepożądane niewymienione w ChPL, z czego 3 to zgłoszenia spontaniczne (Tab. 22).

Spośród zdarzeń niepożądanych zgłoszonych w dokumentach ICSR najwięcej dotyczyło klasy: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (wg. MedDRA, ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) - Tab. 23. Wśród zgłoszonych zdarzeń najczęściej występowała m.in. gorączka, dreszcze (Tab. 24). Wszystkie te zdarzenia są wymienione w ChPL.²¹

Tab. 22
Zgłoszone opisy przypadków (ICSR) w okresie objętym PSUR.

Typ zdarzenia niepożądanego	Spontaniczne/ Urzędy rejestracyjne	Badania kliniczne	Literatura	Suma
PSUR-1				
Ciężkie, niewymienione w ChPL	0	3	0	3
Ciężkie, wymienione w ChPL	0	5	0	5
Nieciężkie, niewymienione w ChPL	0	0	0	0
Nieciężkie, wymienione w ChPL	0	0	0	0
Suma	0	8	0	8
PSUR-2				
Ciężkie, niewymienione w ChPL	0	3	0	3
Ciężkie, wymienione w ChPL	0	4	0	4
Nieciężkie, niewymienione w ChPL	0	0	0	0
Nieciężkie, wymienione w ChPL	0	0	0	0
Suma	0	7	0	7

[‡] Obrzęk obwodowy oraz obrzęk płuc to zdarzenia opisane w dokumencie PSUR-1. W dokumencie PSUR-2 ponownie stwierdzono o braku związku między wystąpieniem tych zdarzeń a stosowaniem mifamurtydu.

Typ zdarzenia niepożądanego	Spontaniczne/ Urzędy rejestracyjne	Badania kliniczne	Literatura	Suma
PSUR-3				
Ciężkie, niewymienione w ChPL	2	2	0	4
Ciężkie, wymienione w ChPL	2	2	0	4
Nieciężkie, niewymienione w ChPL	1	0	0	1
Nieciężkie, wymienione w ChPL	1	0	0	1
Suma	6	4	0	10
PSUR-4				
Ciężkie, niewymienione w ChPL	3	8	0	11
Ciężkie, wymienione w ChPL	3	9	0	12
Nieciężkie, niewymienione w ChPL	2	1	0	3
Nieciężkie, wymienione w ChPL	0	2	0	2
Suma	8	20	0	28
PSUR-5				
Ciężkie, niewymienione w ChPL	4	5	0	9
Ciężkie, wymienione w ChPL	1	5	0	6
Nieciężkie, niewymienione w ChPL	0	0	0	0
Nieciężkie, wymienione w ChPL	0	0	0	0
Suma	5	10	0	15

Tab. 23

Sklasyfikowane zdarzenia niepożądane wg MedDRA w okresie PSUR (wymieniono klasy dla ≥ 2 terminów).

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Liczba zdarzeń niepożądanych (%)				
	PSUR-1 [N=26]	PSUR-2 [N=21]	PSUR-3 [N=19]	PSUR-4 [N=64]	PSUR-5 [N=33]
zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	10 (38)	9 (43)	7 (37)	18 (28,1)	7 (21,2)
zaburzenia krwi i układu chłonnego	6 (23)	4 (19)		9 (14,1)	4 (12,1)
zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3 (12)	2 (10)			9 (27,3)
zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 (8)	-	2 (10,5)		5 (15,1)
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 (8)	-			
badania diagnostyczne	-	2 (10)			
zaburzenia naczyniowe	-	-	4 (21)		

Klasyfikacja układów i narządów (SOC)	Liczba zdarzeń niepożądanych (%)				
	PSUR-1 [N=26]	PSUR-2 [N=21]	PSUR-3 [N=19]	PSUR-4 [N=64]	PSUR-5 [N=33]
zaburzenia układu nerwowego	-	-	3 (16)	6 (9,4)	2 (6,1)
zaburzenia serca	-	-	2 (10,5)		
procedury medyczne i diagnostyczne	-	-	-	5 (7,8)	
zaburzenia serca; zaburzenia żołądka i jelit; zakażenia i zarażenia pasożytnicze; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	-	-	-	4 (6,3)	
urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach; zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej; nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	-	-	-	2 (3,1)	

Tab. 24

Zdarzenia niepożądane zgłaszane ≥ 2 razy w okresie PSUR.

Zdarzenie niepożądane	Liczba AE (%)				
	PSUR-1 [N=26]	PSUR-2 [N=21]	PSUR-3 [N=19]	PSUR-4 [N=64]	PSUR-5 [N=33]
gorączka	5 (19)	4 (19)	3 (16)	6 (9,4)	-
neutropenia	4 (15)	2 (10)	-	-	-
dreszcze	3 (12)	2 (10)	2 (10,5)	8 (12,5)	4 (12,1)
sepsa	2 (8)	-	-	-	--
tachykardia	-	-	2 (10,5)	-	-
nadciśnienie	-	-	2 (10,5)	-	-
niedociśnienie	-	-	2 (10,5)	-	-
ból głowy	-	-	-	5 (7,8)	-
użycie poza wskazaniami	-	-	-	4 (6,3)	-
progresja choroby, gorączka neutropeniczna, przerzuty do płuc, neutropenia, pancytopenia, tachykardia	-	-	-	2 (3,1)	-
gorączka neutropeniczna	-	-	-	-	2 (6,1)
sepsa neutropeniczna	-	-	-	-	2 (6,1)

4.2.7.4.3 Podsumowanie

Podczas całego okresu od zarejestrowania mifamurtydu (Mepact®) do 05.09.2011 nie wyniknęła konieczność zmian zapisów ChPL, dotyczących bezpieczeństwa leku. W tym okresie zgłoszono 16 ciężkich, działań niepożądanych mifamurtydu niewymienionych w ChPL: niewydolność nerek, sepsa neutropeniczna, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, infekcja bakteriami z rodzaju *Pseudomonas*, gorączka neutropeniczna (4 zgłoszenia), wysięk osierdziowy, zapalenie osierdzia, reakcja w miejscu podania leku, reakcja na transfuzję, drgawki, zapalenie płuc, niedotlenienie, obrzęk płuc. Spośród 16 działań niepożądanych 12 wystąpiło u pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych.

Nie otrzymano zgłoszeń:

- od osób innych niż pracownicy służby zdrowia,
- dotyczących pacjentów po 65. roku życia,
- dotyczących pacjentów z niewydolnością nerek lub wątroby,
- dotyczących pacjentek w ciąży,
- dotyczących interakcji mifamurtydu z innymi lekami,
- o przedawkowaniu mifamurtydu,
- o nadużyciu leku lub jego niewłaściwym dawkowaniu,
- wskazujących na brak skuteczności leku.

Otrzymano jedno zgłoszenie o zgonie pacjenta stosującego mifamurtyd, zdarzenie uznano za niezwiązane z leczeniem mifamurtydem a będące wynikiem progresji choroby.

Mifamurtyd został zastosowany poza wskazaniem u 1 pacjenta podczas PSUR-3, u 6 pacjentów podczas PSUR-4 oraz u 1 podczas PSUR-5. Najczęściej lek był stosowany u pacjentów z kostniakomięsakami z przerzutami.

4.2.7.5 Ostrzeżenie na stronie EMA

Na stronie EMA odnaleziono ostrzeżenie dotyczące mifamurtydu, które było związane z wątpliwościami co do czystości produktów leczniczych wytwarzanych w laboratorium Ben Venue w Stanach Zjednoczonych. W wyniku inspekcji wydano opinię o utrzymaniu na rynku dostępności mifamurtydu i 10 innych produktów leczniczych, które wytwarzano w Ben Venue pod warunkiem zapewnienia innego dostawcy leku.^{22,23}

5 OGRANICZENIA ANALIZY

Do przeglądu systematycznego włączono 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym wzięło udział 662 chorych na kostniakomięsaka bez przerzutów. Badanie uzyskało 3 punkty w skali Jadad, z uwagi na brak zaślepienia. Opis pacjentów wycofanych z badania zamieszczono w dokumencie EMA, a randomizacja została określona w analizie NIHR jako prawidłowo przeprowadzona. Brak zaślepienia nie powinien być dużym ograniczeniem badania z uwagi na obiektywne kryteria oceny punktów końcowych, choć brak zaślepienia prawdopodobnie miał wpływ na znacznie większy odsetek pacjentów podejmujących decyzję o zakończeniu terapii w grupie otrzymującej mifamurtyd w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu z grupą leczoną samą chemioterapią.

Ograniczeniem analizy jest dostępność tylko jednego RCT mifamurtydu.

Ograniczenia metodologiczne tego badania zgodnie z opinią EMA oraz NICE nie są ograniczeniami uniemożliwiającymi przeprowadzenie oceny i wyciągnięcie wiarygodnych wniosków.

6 DYSKUSJA

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa mifamurtydu w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane, na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków (EMA, FDA). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad.

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono tylko 1 randomizowane badanie spełniające kryteria włączenia do przeglądu. Badanie w skali Jadad uzyskało 3 punkty na 5 możliwych. Nieuzyskanie maksymalnej liczby punktów wynikało z braku zaślepienia. Dane dotyczące pacjentów wycofanych z badania uzyskano z dokumentu EMA,²⁰ natomiast w publikacji z analizy NIHR[§] sposób randomizacji opisano jako prawidłowy.³ Badanie INT-0133 było badaniem przeprowadzonym bez zaślepienia, jednak nie powinno to być dużym ograniczeniem z uwagi na obiektywność oceny punktów końcowych badania. Z etycznego punktu widzenia stosowanie zaślepienia w terapii onkologicznej dzieci byłoby niewłaściwe. Dodatkowo zastosowanie zaślepienia byłoby trudne do uzyskania z uwagi na objawy towarzyszące podaniu mifamurtydu, tj. gorączka, dreszcze i zwiększone stężenie białka C-reaktywnego, które są wskaźnikami zastosowania odpowiedniej dawki terapeutycznej.⁹ Objawy te zostały uznane za kryterium odpowiedzi na leczenie z uwagi na trudność w walidacji testu oceniającego aktywność przeciwnowotworową monocytów.²⁰ Protokół badania INT-0133 dopuszczał zwiększenie dawki mifamurtydu z 2 mg/m² do maksymalnie 4 mg/m², jeśli po 24h od podania dawki nie wystąpiły objawy świadczące o biologicznej aktywności mifamurtydu. Autorzy analizy NIHR zamieścili informację że, u 10% pacjentów (którzy otrzymali przynajmniej 1 dawkę mifamurtydu) zastosowano większą dawkę leku niż 2 mg/m² do maksymalnie 4 mg/m² z powodu braku odpowiedzi na leczenie.³

Długość leczenia mifamurtydem została wyznaczona na podstawie wyników badania II fazy. W badaniu tym zaobserwowano dłuższe przeżycie u pacjentów otrzymujących mifamurtyd przez 24 tygodnie w porównaniu z 12 tygodniami.¹⁸ W badaniu INT-0133 wydłużono czas terapii mifamurtydem do 36 tygodni, uznając że przy małej toksyczności mifamurtydu oraz wynikach badania fazy II należy się spodziewać większej skuteczności leczenia.³

[§] Analiza NIHR została wykonana dla NICE, w celu wydania rekomendacji

Wiele zarzutów opisywanych w analizach włączonych do przeglądów dotyczy metodyki badania.

Wartym podkreślenia jest fakt, że badanie INT-0133 jest badaniem finansowanym przez instytucję publiczną *National Institutes of Health* (amerykańskie odpowiednik polskiego Ministerstwa Zdrowia) i realizowany przez dwa zrzeszenia ośrodków: COG (ang. *Children's Oncology Group*) i POG (ang. *Pediatric Oncology Group*). Być może niezgodności w danych zarzucane w analizie FDA i EMA częściowo mogą wynikać z różnic w standardach gromadzenia i raportowania danych występujących pomiędzy POG i COG oraz trudności integracji danych z obu instytucji w jedną bazę danych.

Bezpieczeństwo terapii mifamurtydem oceniono na podstawie wszystkich dostępnych źródeł danych, tj.: danych z ChPL zawierającej informacje o działaniach niepożądanych obserwowanych w badaniach I i II fazy, danych o ciężkich zdarzeniach niepożądanych obserwowanych w badaniu INT-0133 a opisanych w analizie EMA, danych z okresowych raportów o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR), które opisują zdarzenia niepożądane zgłoszone w okresie po rejestracji leku oraz danych z badań I i II fazy (5 propektywnych badań niekontrolowanych).

6.2 Wyniki

Obecnie dostępne terapie kostniakomięsaka zapewniają 5-letnie przeżycie całkowite od 60 do 70% pacjentów z kostniakomięsakiem bez przerzutów oraz 10-30% pacjentów z przerzutami. Wskaźniki te nie uległy poprawie od 1980 roku, dlatego oczekuje się nowych leków, które wydłużałyby czas przeżycia chorych.²⁴ Dołączenie mifamurtydu do chemioterapii spowodowało wydłużenie czasu przeżycia. W grupie leczonych chemioterapią i mifamurtydem ryzyko zgonu stanowiło 71% ryzyka występującego w grupie leczonych samą chemioterapią – HR=0,71 (95%CI: 0,52; 0,96).

W opisaney w przeglądzie analizie FDA oraz analizie NIHR zarzucono, że w badaniu nie zaobserwowano skuteczności między grupą stosującą chemioterapię w schemacie A w porównaniu z grupą leczoną schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem.^{3,7} W dokumencie EMA oraz NICE zwrócono uwagę, że populacja badania została oszacowana w celu wykrycia różnicy w DFS pomiędzy grupą leczonych chemioterapią a grupą leczonych chemioterapią w skojarzeniu z mifamurtydem. Tym samym liczebność grup nie była zaplanowana by wykazać różnicę pomiędzy schematem A a schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem a taka analiza jest analizą *post hoc* o małej wiarygodności. Ponadto w rekomendacji NICE zwrócono uwagę, że opisywana interakcja pomiędzy ifosfamidem a mifamurtydem jest mało prawdopodobna z uwagi na wynik bliski granicy istotności statystycznej dla DFS i brak istotności statystycznej interakcji dla ogólnego przeżycia. Tym bardziej, że w badaniach farmakokinetyki leków nie stwierdzono interakcji obu leków.¹⁹ NICE wskazało, że wyniki zaplanowanej analizy, tj. chemioterapia vs chemioterapia w skojarzeniu z mifamurtydem są bardziej wiarygodne niż wyniki analizy

post hoc, tj. schemat A vs schemat A w skojarzeniu z mifamurtydem. Zaplanowaną analizę uznano za bardziej właściwą mimo, tego że schemat A jest najczęściej stosowaną chemioterapią, natomiast schemat B stosuje się rzadziej.⁴

Skuteczność leczenia mifamurtydem obserwowano również w badaniu II fazy, w którym brali udział pacjenci z kostniakomięsakiem z przerzutami.¹⁸ Nie do końca poznany jest mechanizm działania mifamurtydu, ale jego skutkiem jest aktywacja monocytów do fagocytozy komórek nowotworowych, a także do wytwarzania cytokin prozapalnych i cytotoksycznych. Tkanka nowotworowa wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu II fazy po terapii mifamurtydem wykazywała zmiany histologiczne w obwodowej części guza w przeciwieństwie do nekrozy obecnej w środkowej części guza po wcześniejszej chemioterapii. Zmiany miały charakter zapalenia, fibrozy z obecnością między tkanką nowotworową komórek układu odpornościowego. U jednego z pacjentów biorących udział w badaniu stwierdzono zmianę stopnia złośliwości nowotworu z wysokiego na niski.²⁵

Nie stwierdzono by z terapią mifamurtydem był związany znaczny wzrost toksyczności leczenia. Najczęściej występujące działania niepożądane takie jak m.in. gorączka, dreszcze są jednocześnie wskaźnikami odpowiedzi na leczenie mifamurtydem. W grupie leczonej chemioterapią w skojarzeniu z mifamurtydem zauważono większy odsetek pacjentów z utratą słuchu. Zwiększenie częstości utraty słuchu dotyczyło tylko grupy stosującej chemioterapię w skojarzeniu ze schematem A. Autorzy rekomendacji NICE wskazują, że utrata słuchu jest znanym działaniem niepożądanym cisplatyny występującym z częstością 5-15%, czyli taką jaką obserwowano w grupie leczonych schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem.⁴ NICE po zasięgnięciu opinii lekarzy klinicystów uznał, że z dużym prawdopodobieństwem utrata słuchu obserwowana w badaniu nie będzie wymagała zastosowania aparatów słuchowych a ewentualne ryzyko utraty słuchu należy rozpatrywać w odniesieniu do możliwości uzyskania większej skuteczności w leczeniu kostniakomięsaka.⁴

Analitycy z EMA uznali, że korzyści ze stosowania mifamurtydu są spójne i niezależnie od ramion badania INT-01333, choć wielkość efektu leczenia może być nieco inna niż w badaniu klinicznym. Stwierdzono, że zidentyfikowane błędy metodyczne i nieprawidłowości nie wpływają na końcowy wniosek z analizy, gdyż dotyczą niewielkiej liczby przypadków, która była równomiernie rozmieszczona w badanych grupach. W celu weryfikacji danych EMA przeprowadziła kontrolę dwóch ośrodków biorących udział w badaniu INT-0133. Uznano, że badanie INT-0133 było przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (GCP) w stopniu wystarczającym do uzyskania zgody na rejestrację leku.²⁰

Skuteczność leczenia oraz zadowalający profil bezpieczeństwa mifamurtydu sprawia, że bilans korzyści i ryzyka wskazuje na uzasadnienie stosowania mifamurtydu w terapii pacjentów z kostniakomięsakiem bez przerzutów. Znalazło to potwierdzenie w wydanej przez EMA decyzji o zarejestrowaniu leku.²⁰ NICE, biorąc pod uwagę wyniki analizy

NIHR, wydał pozytywną rekomendację dla mifamurtydu. Zdecydowano, że mifamurtyd będzie finansowany w Wielkiej Brytanii z zastosowaniem instrumentu podziału ryzyka.⁴

Tab. 25
Wnioski z przeglądu systematycznego, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.

Ocena jakości dowodów naukowych							Podsumowanie wyników				
Liczba badań (rodzaj)	Ograniczenia metodyki	Niespójność	Bezpośredniość	Brak precyzji	Błąd publikacji	Czynniki podwyższające jakość dowodów	Liczba zdarzeń/pacjentów		Wyniki (95%CI) p-value	Jakość dowodów ogółem	Waga punktu końcowego
przeżycie całkowite											
1 (RCT)	Istotne	nie dotyczy	brak różnic	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	662		HR=0,71 (95%CI: 0,52; 0,96) [HR=0,72 (95%CI: 0,53; 0,97); p=0,0313]*	⊕⊕⊕○	krytyczna
przeżycie bez zdarzenia (EFS)											
1 (RCT)	Istotne	nie dotyczy	brak różnic	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	662		HR=0,8 (95%CI: 0,62; 1)	⊕⊕⊕○	wysoka
przeżycie bez choroby (DFS) [wynik z analizy NIHR]											
1 (RCT)	istotne	nie dotyczy	brak różnic	nie zaobserwowano	nie zaobserwowano	brak	340	338	HR=0,78 (95%CI: 0,61; 1,01) p=0,0586	⊕⊕⊕○	wysoka
utrata słuchu: obiektywny ubytek słuchu											
1 (RCT)	istotne	nie dotyczy	brak różnic	istotny	nie zaobserwowano	brak	24/338	39/340	RR=1,63 (1,01; 2,66) p=0,0474 RD=0,045 (0,001; 0,088) p=0,0441	⊕⊕○○	niska**

* wynik zamieszczony w analizie EMA, NIHR; ** Autorzy analizy NICE wskazują, że utrata słuchu jest znanym działaniem niepożądanym cisplatin występującym z częstością 5-15%, czyli taką jaką obserwowano w grupie leczonych schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem.⁴ NICE po zasięgnięciu opinii lekarzy klinicystów uznał, że z dużym prawdopodobieństwem utrata słuchu obserwowana w badaniu nie będzie wymagała zastosowania aparatów słuchowych a ewentualne ryzyko utraty słuchu należy rozpatrywać w odniesieniu do możliwości uzyskania większej skuteczności w leczeniu kostniakomięsaka.⁴

7 WNIOSKI

Uchybienia metodologiczne podczas realizacji badania i zbierania danych utrudniają ocenę wielkości efektu terapeutycznego terapii mifamurtydem, jednak jak podkreśla w swojej analizie EMA i NICE, błędy te nie podważają skuteczności mifamurtydu w leczeniu kostniakomięśaka.

Zgodnie z dostępnymi danymi bilans korzyści i ryzyka stosowania mifamurtydu wskazuje na uzasadnienie stosowania mifamurtydu w terapii resekcyjnego kostniakomięśaka bez przerzutów o wysokim stopniu złośliwości u pacjentów od 2. do 30. roku życia.

8 ANEKS

8.1 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności mifamurtydu w bazie MEDLINE (Ovid) na dzień 06.12.2012 r.

1.	osteosarcoma/	16700
2.	osteosarcoma.mp.	20696
3.	1 or 2	20696
4.	Muramyl Tripeptide.mp	181
5.	(MTP-PE).mp	153
6.	Mifamurtide.mp	12
7.	Mepact.mp	1
8.	CGP 19835 A.mp.	1
9.	CGP-19835A.mp.	12
10.	MLV 19835.mp.	1
11.	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	231
12.	3 and 11	49

8.2 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności mifamurtydu w bazie EMBASE (Elsevier), na dzień 06.12.2012 r.

1.	'osteosarcoma'/exp AND [embase]/lim	16761
2.	osteosarcoma AND [embase]/lim	20725
3.	#1 OR #2	20725
4.	'mifamurtide'/exp AND [embase]/lim	864
5.	'mifamurtide'/syn AND [embase]/lim	1041
6.	muramyl tripeptide'/exp AND [embase]/lim	206
7.	'muramyl tripeptide' AND [embase]/lim	316
8.	mtp pe' AND [embase]/lim	167
9.	mepact AND [embase]/lim	34
10.	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	1204
11.	#3 AND #10	171

8.3 Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności mifamurtydu w bazie Cochrane, na dzień 06.12.2012 r.

1.	MeSH descriptor Osteosarcoma explode all trees	169
2.	(osteosarcoma)	229
3.	(#1 OR #2)	280
4.	(mifamurtide)	1
5.	(muramyl tripeptide)	13
6.	(MTP-PE)	13
7.	(mepact)	2
8.	(#4 OR #5 OR #6 OR #7)	21
9.	(#3 AND #8)	8

8.4 Ocena jakości badania klinicznego wg Jadad i wsp.

Po przeczytaniu danego artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisywana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytanie dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytanie dodać 0 punktu.

Nie ma pośrednich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.

8.5 Formularz ekstrakcji danych z pierwotnych badań klinicznych (opracowanie własne autorów; forma elektroniczna zaimplementowana w arkuszu Microsoft Excel).

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczebność populacji (N)	Czas obserwacji (tygodnie)	Populacja	Interwencja	Porównanie	Podobieństwo grup włączonych do badania	Metoda badania	Rodzaj badania	Uwagi

Badanie	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie, ogółem n(%)	Podtyp badania wg Wytycznych AOTM	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora	Uwagi

Kod badania	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

Badanie	Grupa	N	Wiek (lata)	Płeć męska (%)	Rasa biała (%)	Kość ramienna (%)	Lokalizacja kostniakomięsaka									
							Kość promieniowa (%)	Kość łokciowa (%)	Ręka (%)	Kość udowa (%)	Kość piszczelowa (%)	Kość strzałkowa (%)	Noga (%)	Inna (%)	Niezna-na (%)	

Kod badania	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe

Badanie	Punkt końcowy katagoryczny	Interwencja 1			Interwencja 2			Istotność statystyczna		
		n	N	%	n	N	%			

Badanie	Działanie niepożądane	Interwencja 1			Interwencja 2			Istotność statystyczna		
		n	N	%	n	N	%			

8.6 Lista randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Podtyp badania*
INT-0133	<p>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. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2005; 23(9):2004-2011.</p> <p>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. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2008; 26(4):633-638.</p> <p>Chou AJ, Kleinerman ES, Krailo MD, Chen Z, Betcher DL, Healey JH et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. <i>Cancer</i> 2009; 115(22):5339-5348.</p> <p>Romet-Lemonne JL, Mills B, Fridman WH, Munsell M. Prospectively planned analysis of data from a phase III study of liposomal muramyltripeptide phosphatidylethanolamine in the treatment of osteosarcoma. <i>J Clin Oncol.</i> 2005 Sep 10;23(26):6437-8.</p>	IIA
*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 1.		

8.7 Lista opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych i meta-analiz – włączonych do raportu

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Podtyp badania*
analiza NIHR	Pandor A, FitzGerald P, Stevenson M, Papaioannou D. Mifamurtide for osteosarcoma: A Single Technology Appraisal. SCHARR, The University of Sheffield, 2009.	IA
analiza NICE	NICE. Mifamurtide for the treatment of osteosarcoma. NICE technology appraisal guidance 235. http://www.nice.org.uk/ta235 [dostęp: 13.03.2012].	IA

*wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych, Tab. 1

8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
Verwij 1994	Verweij J, Judson I, Steward W, Coleman R, Woll P, van Pottelsberghe C, van Glabbeke M, Mouridsen H. Phase II study of liposomal muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine (MTP/PE) in advanced soft tissue sarcomas of the adult. An EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study. <i>Eur J Cancer</i> . 1994;30A(6):842-3.	Sposób dawkowania odbiega od opisanego w ChPL.
Kleinerman 1995a	<p>Kleinerman ES, Gano JB, Johnston DA, Benjamin RS, Jaffe N. Efficacy of liposomal muramyl tripeptide (CGP 19835A) in the treatment of relapsed osteosarcoma. <i>American Journal of Clinical Oncology</i> 1995; 18(2):93-99.</p> <p>Kleinerman ES, Raymond AK, Bucana CD, Jaffe N, Harris MB, Krakoff IH et al. Unique histological changes in lung metastases of osteosarcoma patients following therapy with liposomal muramyl tripeptide (CGP 19835A lipid). <i>Cancer Immunology, Immunotherapy</i> 1992; 34(4):211-220.</p> <p>Kleinerman ES, Jia SF, Griffin J, Seibel NL, Benjamin RS, Jaffe N. Phase II study of liposomal muramyl tripeptide in osteosarcoma: the cytokine cascade and monocyte activation following administration. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 1992; 10(8):1310-1316.</p> <p>Asano T, Kleinerman ES. Liposome-encapsulated MTP-PE: a novel biologic agent for cancer therapy. <i>Journal of Immunotherapy with Emphasis on Tumor Immunology</i> 1993; 14(4):286-292.</p>	W badaniu uczestniczyli pacjenci z przerzutami. Badanie z historyczną grupą kontrolną.
Kleinerman 1995b	Kleinerman ES, Meyers PA, Raymond AK, Gano JB, Jia SF, Jaffe N. Combination therapy with ifosfamide and liposome-encapsulated muramyl tripeptide: tolerability, toxicity, and immune stimulation. <i>Journal of Immunotherapy with Emphasis on Tumor Immunology</i> 1995; 17(3):181-193.	W badaniu uczestniczyli pacjenci z nawrotem kostniakomięsaka. Brak grupy kontrolnej dla terapii mifamurtydem.

Kod badania	Przypis piśmienniczy	Przyczyny odrzucenia
Schwartz 2007	Schwartz CL, Gorlick R, Teot L, Krailo M, Chen Z, Goorin A et al. Multiple drug resistance in osteogenic sarcoma: INT-0133 from the Children's Oncology Group. J CLIN ONCOL 2007; 25(15):2057-2062.	Ocena czynnika predykcyjnego oporności na leczenie. Brak opisu punktów końcowych analizowanych w przeglądzie.
Venkatakrishnan 2011	Venkatakrishnan K, Meyers P, Mould DR, Green B, Synold TW, Oliva C et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of liposomal mifamurtide in patients with osteosarcoma. Eur J Cancer 2011; 47:S671.	Badanie w populacji pacjentów z przerzutami lub nawrotem kostniakomięsaka. Brak randomizacji. Brak grupy kontrolnej.
Hingorani 2011	Hingorani P, Seidel K, Krailo M, Mascarenhas L, Meyers P, Marina N et al. Body mass index (BMI) at diagnosis is associated with surgical wound complications in patients with localized osteosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 2011; 57(6):939-942.	Analiza post hoc z badania INT-0133. Wpływ BMI na gojenie ran pooperacyjnych. Brak punktów końcowych analizowanych w przeglądzie.

8.9 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych mifamurtydu wraz z powodem odrzucenia

Kod badania	Publikacja	Przyczyny odrzucenia
Prescrire International 2011	Mifamurtide: osteosarcoma: ineffective and harmful. Prescrire Int. 2011 Apr;20(115):89.	Brak cech przeglądu systematycznego.

8.10 Zestawienie i krytyczna ocena badań klinicznych włączonych do analizy

Badanie	INT-0133
Metodyka	<p>Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) bez zaślepienia</p> <p>Analiza wyników ITT (<i>intention-to-treat</i>)</p> <p>Okres trwania badania: mediana czasu obserwacji pacjenta 7,7 lat</p> <p>Utrata pacjentów z leczenia: 17,6% schemat A; 25% schemat A+mifamurtyd; 20,7% schemat B; 29% schemat B+mifamurtyd</p>
Populacja	<p>Liczba ośrodków: 178, Stany Zjednoczone</p> <p>Liczba pacjentów zrandomizowanych: 662 (pacjenci z kostniakomięsakiem bez przerzutów)</p> <p>Płeć męska: 48,9% schemat A; 56,9% schemat A+mifamurtyd; 52,4% schemat B; 61,4% schemat B+mifamurtyd</p> <p>Wiek, średnia (lata): 13,8 schemat A; 14 schemat A+mifamurtyd; 13,5 schemat B; 13,8 schemat B+mifamurtyd</p> <p>Kryteria włączenia: nowozdiagnozowany kostniakomięsak w okresie do 30 dni od wykonania biopsji; kostniakomięsak w znacznym stopniu zaawansowania; wiek ≤ 30. roku życia; prawidłowe funkcjonowanie narządów wewnętrznych, tj. nerek: stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ razy norma lub współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) oznaczony metodą radioizotopową >40 ml/min/m² lub >70 ml/min/1,73m² lub inny odpowiednik GFR w normie; wątroby: stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ razy norma i aktywność AST, ALT $<2,5$ razy norma; serca: frakcja wyrzutowa lewej komory $\geq 50\%$ lub frakcja skracania na echokardiogramie $\geq 29\%$</p> <p>Kryteria wyłączenia: zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia</p>
Interwencje	<p>Schemat A: cisplatyna+dokсорubicyna+metotreksat (N = 174): cisplatyna 120 mg/m² we wlewie przez 4h w skojarzeniu z dokсорubicyną 75 mg/m² we wlewie przez 72h: 2x w okresie indukcji: 0. i 5. tydzień, 2x w okresie podtrzymania: 12. i 17 tydzień; dokсорubicyna 75 mg/m² we wlewie przez 72h: 2x w okresie podtrzymania: 22. i 27. tydzień; metotreksat 12 mg/m² (maksymalnie 20 g) we wlewie przez 4h: 4x w okresie indukcji: 3., 4., 8. i 9. tydzień, 8x w okresie podtrzymania: 15., 16., 20., 21., 25., 26., 30. i 31. tydzień; leukoworyna 10 mg/d. po 24h od podania metotreksatu; podawanie do czasu stężenia metotreksatu w surowicy poniżej 100 nmol/l</p> <p>Schemat A+mifamurtyd (N = 167): schemat A i dodatkowo mifamurtyd w dawce 2 mg/m² 2x w tygodniu przez 12 tygodni a następnie 1x w tygodniu przez 24 tygodnie</p> <p>Schemat B: cisplatyna+dokсорubicyna+metotreksat+ifosfamid (N=166) cisplatyna 120 mg/m² we wlewie przez 4h w skojarzeniu z dokсорubicyną 75 mg/m² we wlewie przez 72h: 2x w okresie podtrzymania: 12. i 17. tydzień; metotreksat 12 mg/m² (maksymalnie 20 g) we wlewie przez 4h: 4x w okresie indukcji: 3., 4., 8. i 9. tydzień, 8x w okresie podtrzymania: 15., 16., 20., 21., 25., 26., 30. i 31. tydzień; leukoworyna 10 mg/d. po 24h od podania metotreksatu; podawanie do czasu stężenia metotreksatu w surowicy poniżej 100 nmoli/l; ifosfamid 1,8 g/m²/d. (dodatkowo osłonowo mesna przez 5 dni): 2x w okresie indukcji: 0. i 5. tydzień, 3x w okresie podtrzymania: 17., 27. i 35. tydzień</p> <p>Schemat B+mifamurtyd (N=171) schemat B i dodatkowo mifamurtyd w dawce 2 mg/m² 2x w tygodniu przez 12 tygodni a następnie 1x w tygodniu przez 24 tygodnie</p>

Punkty końcowe	przeżycie całkowite; przeżycie bez zdarzenia (EFS), tj. progresji choroby, diagnozy innego nowotworu, zgonu, utraty kontaktu z pacjentem; przeżycie bez choroby (DFS)	
Ocena jakości (critical appraisal)	Opis jako badanie randomizowane: Dokładny opis randomizacji: Podwójnie zaślepione: Podana liczba osób utraconych z badania dla każdej z grup badanych:	Tak Nie** Nie Tak*

* informacja zamieszczona w dokumencie EMA; ** w analizie NIHR wykonano ocenę metody randomizacji, uznano, że randomizacja została przeprowadzona prawidłowo

8.11 Kryteria oceny według GRADE

Waga punktu końcowego	Interpretacja	Przedział punktowy
krytyczna	Zasadniczy wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	7-9
wysoka	Istotny wpływ punktu końcowego na ocenę technologii	4-6
niska	Mało istotny wpływ ocenianego punktu końcowego na ocenę technologii	1-3

Jakość dowodów ogółem	Interpretacja	Oznaczenie
wysoka	Jesteśmy przekonani, że prawdziwy efekt jest zbliżony do efektu oszacowanego	⊕⊕⊕⊕
umiarkowana	Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt może być zbliżony do oszacowanego, ale istnieje możliwość, że jest zasadniczo różny	⊕⊕⊕○
niska	Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕⊕○○
bardzo niska	Mamy bardzo mało zaufania do oszacowanego efektu: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu	⊕○○○

Jakość badań			
wysoka (RTC)	umiarkowana	niska (badania obserwacyjne)	bardzo niska (pozostałe dowody)

Ograniczenia metodyki badań			
	Brak ograniczeń	Istotne	Bardzo istotne
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Niespójność			
	Brak	Istotna niespójność	Bardzo istotna niespójność
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Bezpośredniość			
	Brak różnic	Istotne różnice	Bardzo istotne różnice
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Brak precyzji oszacowania wyników			
	Nie zaobserwowano	Istotny	Bardzo istotny
modyfikacja oceny jakości badań	-	-1	-2
Błąd publikacji			
	Nie zaobserwowano	Prawdopodobny	Bardzo prawdopodobny
modyfikacja oceny jakości badań	0	-1	-2
Dodatkowe czynniki			

Efekt kumulacji wyników	Brak	Duży	Bardzo duży
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+2
Efekt zakłócenia wyników	Brak	Zmniejsza efekt, RR>>1 lub RR<<1	Zwiększa efekt, RR~1
modyfikacja oceny jakości badań	0	+1	+1
Efekt zależny od dawki	Brak		Występuje
modyfikacja oceny jakości badań	0		+1

SPIS TABEL

Tab. 1 Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTM 2009.....	18
Tab. 2 Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	25
Tab. 3 Schemat dawkowania leków podczas chemioterapii w badaniu INT-0133 z wyłączeniem mifamurtydu.....	26
Tab. 4 Ocena jakości badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.....	28
Tab. 5 Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	29
Tab. 6 Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego.....	30
Tab. 7 EFS i przeżycie całkowite w badaniu INT-0133 po 4 i 6 latach [N=662] (Źródło: publikacja z badania).....	33
Tab. 8 Stopień nekrozy po fazie indukcji chemioterapii (Źródło: publikacja z badania).....	33
Tab. 9 Stopień nekrozy po fazie indukcji chemioterapii (Źródło: opracowanie własne).....	34
Tab. 10 Zdarzenia występujące w badaniu (N=662) (Źródło: publikacja z badania).....	34
Tab. 11 Pacjenci z nawrotem choroby (dane dostępne dla 86% pacjentów z nawrotem choroby N=240) (Źródło: publikacja z badania).....	35
Tab. 12 Lokalizacja przerzutów u pacjentów z nawrotem choroby (brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami: p=0,45) (Źródło: publikacja z badania).....	35
Tab. 13 Odsetek pacjentów z operacją przerzutu (brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami: p=0,22) (Źródło: publikacja z badania).....	35
Tab. 14 Działania niepożądane występujące w badaniu I fazy.....	36
Tab. 15 Ciężkie zdarzenia niepożądane (stopień 3 i 4) zarejestrowane podczas badania INT-0133, opisane w analizie EMA.....	38
Tab. 16 Działania niepożądane dotyczące parametrów laboratoryjnych w badaniu INT-0133 na podstawie informacji z analizy EMA.....	41
Tab. 17 Przyczyny wycofania z badania oraz odsetki wycofanych z badania INT-0133 na podstawie danych zamieszczonych w analizie EMA.....	42
Tab. 18 Wykaz działań niepożądanych mifamurtydu występujących często lub bardzo często zamieszczony w charakterystyce produktu leczniczego Mepact®.....	44
Tab. 19 Zestawienie dokumentów PSUR włączonych do analizy bezpieczeństwa.....	46
Tab. 20 Status rejestracyjny mifamurtydu na świecie – państwa w których mifamurtyd został zarejestrowany.....	46
Tab. 21 Sprzedaż mifamurtydu (Mepact®) w okresie od zarejestrowania leku w Europie.....	47
Tab. 22 Zgłoszone opisy przypadków (ICSR) w okresie objętym PSUR.....	49
Tab. 23 Sklasyfikowane zdarzenia niepożądane wg MedDRA w okresie PSUR (wymieniono klasy dla ≥ 2 terminów).....	50
Tab. 24 Zdarzenia niepożądane zgłaszane ≥ 2 razy w okresie PSUR.....	51
Tab. 25 Wnioski z przeglądu systematycznego, przedstawione zgodnie z zaleceniami GRADE.....	59

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa mifamurtydu (diagram QUOROM). Wyszukiwanie w dniu 27.02.2012.....	24
--	----

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Krajowy Rejestr Nowotworów. <http://85.128.14.124/krn/> [dostęp: 16.03.2012].
- ² Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- ³ Pandor A, FitzGerald P, Stevenson M, Papaioannou D. Mifamurtide for osteosarcoma: A Single Technology Appraisal. SCHARR, The University of Sheffield, 2009.
- ⁴ NICE. Mifamurtide for the treatment of osteosarcoma. NICE technology appraisal guidance 235. <http://www.nice.org.uk/ta235> [dostęp: 13.03.2012].
- ⁵ Mazurkiewicz T. Zalecenia Polskiej Unii Onkologii: mięsaki kości. Zalecenia 2009 <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp: 02.03.2012].
- ⁶ Hogendoorn PC; ESMO/EUROBONET Working Group, Athanasou N, Bielack S, et al. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v204-13.
- ⁷ Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków. NDA 022092 MifamurtideFDA Briefing Document <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4301b1-02-FDA-redacted.pdf> [dostęp: 02.03.2012].
- ⁸ Europejska Agencja Leków Dokument EMEA/CHMP/635781/2008 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000802/WC500026564.pdf [dostęp: 29.02.2012].
- ⁹ Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(9):2004-2011.
- ¹⁰ Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(4):633-638.
- ¹¹ Chou AJ, Kleinerman ES, Krailo MD, et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2009; 115(22):5339-5348.
- ¹² Romet-Lemonne JL, Mills B, Fridman WH, Munsell M. Prospectively planned analysis of data from a phase III study of liposomal muramyltripeptide phosphatidylethanolamine in the treatment of osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 10;23(26):6437-8.
- ¹³ Rosen G, Marcove RC, Caparros B, et al. Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer*. 1979 Jun;43(6):2163-77.
- ¹⁴ Murray JL, Kleinerman ES, Cunningham JE, et al. Phase I trial of liposomal muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine in cancer patients. *J Clin Oncol*. 1989;7:1915-1925.
- ¹⁵ Urba WJ, Hartmann LC, Longo DL, et al. Phase I and immunomodulatory study of a muramyl peptide, muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine. *Cancer Res* 1990;50:2979-86

- ¹⁶ Creaven PJ, Cowens JW, Brenner DE, et al. Initial clinical trial of the macrophage activator muramyl tripeptide-phosphatidylethanolamine encapsulated in liposomes in patients with advanced cancer. *J Biol Response Mod.* 1990;9:492–498.
- ¹⁷ Kleinerman ES, Jia SF, Griffin J, et al. Phase II study of liposomal muramyl tripeptide in osteosarcoma: the cytokine cascade and monocyte activation following administration. *J Clin Oncol.* 1992;10: 1310–1316.
- ¹⁸ Kleinerman ES, Gano JB, Johnston DA, et al. Efficacy of liposomal muramyl tripeptide (CGP 19835A) in the treatment of relapsed osteosarcoma. *Am J Clin Oncol.* 1995;18:93–99.
- ¹⁹ Kleinerman ES, Meyers PA, Raymond AK, et al. Combination therapy with ifosfamide and liposome-encapsulated muramyl tripeptide: tolerability, toxicity, and immune stimulation. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol.* 1995;17:181–193.
- ²⁰ Europejska Agencja Leków. Assessment report for Mepact. Doc.Ref.: EMEA/CHMP/635781/2008 [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR -
Public_assessment_report/human/000802/WC500026564.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000802/WC500026564.pdf) [dostęp: 02.03.2012].
- ²¹ Europejska Agencja Leków. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mepact® (mifamurtyd).
- ²² Europejska Agencja Leków http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/02/WC500122885.pdf [dostęp: 02.03.2012].
- ²³ Europejska Agencja Leków http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2011/12/WC500118986.pdf [dostęp: 02.03.2012].
- ²⁴ Mori K, Ando K, Heymann D. Liposomal muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine: a safe and effective agent against osteosarcoma pulmonary metastases. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008 Feb;8(2):151-9.
- ²⁵ Kleinerman ES, Raymond AK, Bucana CD, et al. Unique histological changes in lung metastases of osteosarcoma patients following therapy with liposomal muramyl tripeptide (CGP 19835A lipid). *Cancer Immunol Immunother.* 1992;34(4):211-20.