

**Mifamurtyd (Mepact®) w terapii
kostniakomięsaka bez przerzutów
Analiza problemu decyzyjnego**



Warszawa
Grudzień 2012

Autorzy raportu:

[REDACTED]
[REDACTED]
• [REDACTED]

Adres do korespondencji:

[REDACTED]
[REDACTED]

HealthQuest Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp.k.
ul. Mickiewicza 63 Budynek Megadex A,
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34,
kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

[REDACTED]

Sampi Research sp. z o.o.
ul. Zbożowa 22 D
20-827 Lublin

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Takeda Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 146 A
02-305 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

Takeda Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 146 A
02-305 Warszawa

SPIS TREŚCI

SPIS TREŚCI	5
WYKAZ SKRÓTÓW	6
1 CEL ANALIZY	7
2 Populacja	8
2.1 Definicja problemu zdrowotnego.....	8
2.2 Epidemiologia.....	8
2.3 Patogeneza i etiologia.....	9
2.4 Objawy.....	10
2.5 Diagnostyka.....	10
2.6 Leczenie.....	10
2.7 Rokowanie.....	11
3 Interwencja – mifamurtyd	12
3.1 Wskazania.....	12
3.2 Dawkowanie.....	12
3.3 Przeciwwskazania.....	13
3.4 Działania niepożądane.....	13
3.5 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa mifamurtydu we wskazaniu kostniakomięsaka bez przerzutów.....	15
4 Komparatory	17
5 Efekty zdrowotne	18
6 Dotychczasowe finansowanie	19
7 Problem decyzyjny wg PICO	20
SPIS TABEL	21
SPIS RYCIN	22
PIŚMIENNICTWO	23

WYKAZ SKRÓTÓW

ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine aminotransferase</i>)
AST	aminotransferaza asparaginowa (ang. <i>aspartate aminotransferase</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
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 Medicine Agency</i>)
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>
GFR	współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
ICAM-1	cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 (ang. <i>intercellular adhesion molecule 1</i>)
ITT	typ analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i>)
TK	tomografia komputerowa
LFA-1	antygen związany z czynnością limfocytów 1 (ang. <i>lymphocyte function-associated antigen 1</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NOD2	białko-receptor biorące udział w regulacji układu odpornościowego (ang. <i>nucleotide-binding oligomerization domain containing 2</i>)
PUO	Polska Unia Onkologii
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)

1 CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania mifamurtydu (Mepact®) w terapii kostniakomięsaka bez przerzutów, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO*:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O).

* PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

2 Populacja

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Kostniakomięsak jest najczęstszym pierwotnym nowotworem kości.⁸

2.2 Epidemiologia

Mięsaki kości stanowią 0,5-1% wszystkich nowotworów w populacji dorosłych i 5-7% u dzieci.⁷ W Stanach Zjednoczonych 55% zdiagnozowanych nowotworów kości u osób do 24. roku życia to kostniakomięsaki,³ natomiast w Instytucie Matki i Dziecka pacjenci z kostniakomięsakami stanowili ok. 47% pacjentów z nowotworem kości leczonych w latach 1985-1995.¹

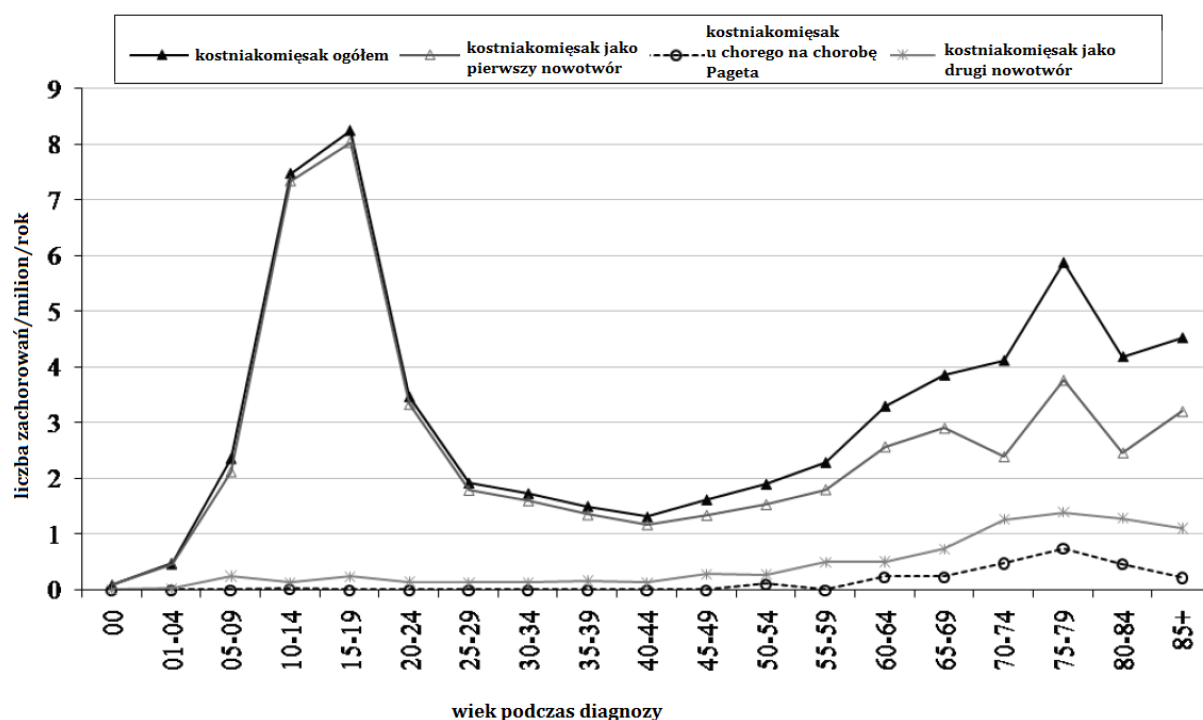
W populacji fińskiej stwierdzano kostniakomięsaka z częstością 1,8/milion/rok.² Według *European Society for Medical Oncology* (ESMO) ten typ nowotworu występuje z częstością 0,2-0,03/100 000/rok, z wyraźnym wzrostem zachorowalności w okresie nastoletnim tj. 0,8-1,1/100 000/rok (Ryc. 1).⁸ W badaniu Mirabello 2009[†] oceniono, że 53% kostniakomięsaków wystąpiło w populacji pacjentów do 25. roku życia a współczynnik zachorowań dla tej grupy wiekowej oszacowano na 4,2/milion/rok.³

Kostniakomięsak zlokalizowany jest w kończynie dolnej u 75% pacjentów i występuje 1,4 razy częściej u mężczyzn.⁸ Spośród stwierdzonych kostniakomięsaków 80-90% to kostniakomięsaki o wysokim stopniu złośliwości.⁸ U 15-20% pacjentów podczas rozpoznania stwierdza się jednocześnie przerzuty.⁴

W Polsce w 2009 roku zarejestrowano 335 zachorowań na nowotwory kości i chrząstki stawowej w tym 112 w populacji do 30. roku życia (rozpoznanie ICD-10: C40-41). Zapadalność dla rozpoznania C40-41 wyniosła 0,8/100 000/rok. W tym samym roku zgłoszono 45 zgonów z powodu nowotworu kości w populacji do 30. roku życia.⁵

[†] Współczynnik standaryzowany dla populacji rasy białej na podstawie danych zebranych między 1973 a 2003 rokiem w populacji stanowiącej 26% populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych.

Ryc. 1
Zapadalność na kostniakomięsaka w zależności od wieku na podstawie danych dla 26% populacji Stanów Zjednoczonych zebranych między 1973 a 2004 rokiem (za Mirabello 2009).³



2.3 Patogeneza i etiologia

Ryzyko wystąpienia kostniakomięsaka jest większe u osób z:

- zespołem Li-Fraumeni;
- chorobą Pageta;
- retinoblastomą;
- zespołem Rothmunda-Thomsona;
- zespołem Wernera;
- zespołem Blooma.⁶

Wiąże się to z występowaniem u tych osób mutacji w genach, głównie supresorowych. Przykładem jest mutacja w genie supresorowym *RB1* skutkująca powstaniem niefunkcyjnego białka retinoblastomy, które traci zdolność do zapobiegania przejściu komórki z fazy G0/G1 do fazy S cyklu komórkowego.

Ze wzrostem ryzyka kostniakomięsaka powiązano wiele mutacji, jednak nie jest znana liczba i rodzaj mutacji niezbędnych do przekształcenia zdrowej komórki w komórkę nowotworową.

W odróżnieniu od większości nowotworów przerzuty kostniakomięsaka szerzą się drogą krwionośną.⁶

2.4 Objawy

Objawem kostniakomięsaka są:

- bóle niezależne od zginania kończyn, często nasilające się w nocy;
- złamania patologiczne, które są wynikiem osłabienia kości przez nowotwór;
- łatwo wyczuwalne pogrubienie bolesne przy ucisku.⁷

2.5 Diagnostyka

W diagnostyce kostniakomięsaków podstawą jest rentgenografia, która w wielu przypadkach umożliwia zróżnicowanie zmian na nowotwory złośliwe i zmiany łagodne. W przypadku wątpliwości stosuje się scyntyografię, tomografię komputerową, rezonans magnetyczny, badania naczyniowe.

Po rozpoznaniu kostniakomięsaka konieczne jest wykonanie tomografii komputerowej (TK) i rezonansu magnetycznego w celu ustalenia wielkości, rozległości guza, wykluczenia „satelitów” lub „odprysków” w jamie szpikowej a także w celu oceny możliwości resekcji miejscowej. Wykonuje się również ocenę konieczności wykonania spiralnej TK płuc w celu wykrycia przerzutów.⁷

2.6 Leczenie

Wytyczne Polskiej Unii Onkologii (PUO)⁷

Leczenie kostniakomięsaka rozpoczyna się chemioterapią neoadiuwantową. Nowotwór usuwa się poprzez resekcję guza podczas operacji oszczędzającej kończynę lub poprzez amputację kończyny.

W chemioterapii neoadiuwantowej stosuje się najczęściej cisplatynę, dokсорubicynę oraz metotreksat. Chemioterapia neoadiuwantowa przyjmuje zwykle postać 2-3 kursów.

W publikacji podkreślono, że nie stwierdzono różnicy w ogólnym przeżyciu pacjentów stosujących cisplatynę dokсорubicynę i metotreksat w porównaniu z cisplatyną w połączeniu z dokсорubicyną i ifosfamidem.

Po operacji wykonuje się ocenę stopnia martwicy nowotworu w obrębie wyciętego guza. W przypadku martwicy > 90% kontynuuje się chemioterapię stosowaną przed operacją. Przy słabszej odpowiedzi należy zmienić schemat leczenia i włączyć duże dawki ifosfamidu lub etopozyd.

W przypadku chorych z przerzutami stosuje się taki sam schemat leczenia, tj. chemioterapia neoadiuwantowa, wycięcie guza pierwotnego oraz przerzutów a następnie chemioterapia adiuwantowa.

Wytyczne European Society for Medical Oncology (ESMO)⁸

Kostniakomięsaka leczy się poprzez operacyjne usunięcie zmiany nowotworowej oraz zastosowanie chemioterapii. Zaleca się by u większości pacjentów rozważyć zastosowanie operacji oszczędzającej kończynę.

Leczenie kostniakomięsaka trwa od 6 do 12 miesięcy.

Zalecanym schematem chemioterapii jest chemioterapia wielolekowa, tj. cisplatyna, doksorubicyna w skojarzeniu z metotreksatem i/lub ifosfamidem. Chemioterapia powinna być uzupełniona o leczenie wspomagające.

Zaznaczono, że obecnie większość protokołów przewiduje zastosowanie chemioterapii przedoperacyjnej, choć nie ma jednoznacznych dowodów na wydłużenie przeżycia w wyniku zastosowania tego leczenia. Jednocześnie ESMO wskazuje na znaczenie chemioterapii neoadiuwantowej w dopasowywaniu optymalnej chemioterapii, dzięki możliwości oceny stopnia odpowiedzi na leczenie – nekrozy w obrębie guza po leczeniu neoadiuwantowym.

Pacjentów ze zdiagnozowanym kostniakomięsakiem z przerzutami leczy się w ten sam sposób jak pacjentów bez przerzutów, z dodatkowym usunięciem przerzutów.

Leczenie pacjentów ze wznową nowotworową to wycięcie powstałych zmian. II linia chemioterapii adiuwantowej nie jest dokładnie określona i nie ma jednego zalecanego standardu postępowania. Zaznaczono, że wybiera się najczęściej kombinacje leków np. ifosfamid ± etopozyd ± karboplatyna.

Zaleca się, by jeśli to możliwe pacjenci z kostniakomięsakiem otrzymywali leczenia w ramach prospektywnych badań klinicznych.

2.7 Rokowanie

Obecnie dostępne terapie kostniakomięsaka umożliwiają 5-letnie przeżycie 60-70% pacjentom z kostniakomięsakiem bez przerzutów oraz 10-30% pacjentom z przerzutami. Od 1980 roku nie obserwuje się wzrostu skuteczności leczenia tego nowotworu.⁹

3 Interwencja – mifamurtyd

Nazwa międzynarodowa	mifamurtide
Nazwa handlowa	Mepact®
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC)	inne cytokiny i substancje immunomodulujące L03AX15
Postać	proszek do sporządzania zawiesiny do infuzji
Dawka	2 mg/m ²
Data dopuszczenia do obrotu	6. marca 2009
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/08/502/001
Podmiot odpowiedzialny	IDM PHARMA SAS 11-15 Quai De Dion Bouton 92816 Puteaux Cedex Francja

Mifamurtyd jest syntetycznym analogiem muramyłodipeptydu, tj. składnika ściany komórkowej *Mycobacterium sp.* mającego działanie immunostymulujące. Mifamurtyd oddziałuje z receptorem NOD2 znajdującym się m.in. na makrofagach, monocytach i komórkach dendrytycznych. Aktywowane makrofagi wytwarzają cytokiny w tym czynnik martwicy nowotworów, interleukinę 1, 6, 12 oraz cząsteczki adhezyjne w tym antygen związany z czynnością limfocytów 1 (LFA-1), cząsteczka adhezji międzykomórkowej 1 (ICAM-1). Nie jest znany dokładny mechanizm prowadzący do działania przeciwnowotworowego makrofagów aktywowanych mifamurtydem.¹⁰

3.1 Wskazania

Resekcyjny kostniakomięsak bez przerzutów o dużym stopniu złośliwości u pacjentów od 2. do 30. roku życia. Produkt jest stosowany w skojarzeniu z chemioterapią wielolekową.¹⁰

3.2 Dawkowanie

Zalecana dawka to 2 mg/m² powierzchni ciała podawana po resekcji guza - 2 razy w tygodniu przez 12 tygodni, a następnie raz w tygodniu przez 24 tygodnie. Pomiędzy podaniami należy zachować min. 3-dniowy odstęp. Lek podaje się podczas godzinowego wlewu dożylnego.¹⁰

3.3 Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania mifamurtydu obejmują:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek składnik produktu leczniczego.
- Stosowanie skojarzone z cyklosporyną lub innymi inhibitorami kalcyneuryny.
- Stosowanie skojarzone z dużymi dawkami niesteroidowych leków przeciwzapalnych.¹⁰

3.4 Działania niepożądane

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.¹⁰ Działania niepożądane występujące bardzo często lub często wymieniono w Tab. 1.

Nie stwierdzono różnicy w częstości występowania niedokrwistości między chemioterapią z mifamurtydem, a samą chemioterapią. Niedokrwistość zgłoszono u ok. 2,5% pacjentów.¹⁰

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 (12% vs 7%) i subiektywną utratą słuchu (17% vs 1%) w grupach leczonych mifamurtydem w porównaniu z samą chemioterapią;
- w badaniu wczesnej fazy zgłoszono przypadek poważnej podostrej zakrzepicy, natomiast w RCT nie zgłoszono żadnych ciężkich zdarzeń z kategorii zaburzeń serca;
- 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, dresz-

czy, zmęczenia, nudności, wymiotów, bólu głowy oraz niedociśnienia lub nadciśnienia tętniczego.¹⁰

Tab. 1

Wykaz działań niepożądanych mifamurtydu występujących często lub bardzo często zamieszczony w charakterystyce produktu leczniczego Mepact®.¹⁰

bardzo często ($\geq 1/10$) (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, tromocytopenia, 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, uderzenia gorąca, bledność;

zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: wysięk w opłucnej, nasiloną duszność, produktywny kaszel, krwiotłucie, 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

3.5 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa mifamurtydu we wskazaniu kostniakomięsaka bez przerzutów

Wstępnie odnaleziono jedno RCT w populacji pacjentów z resekcyjnym kostniakomięsakiem bez przerzutów.

Charakterystykę badania zamieszczono w Tab. 2.

Tab. 2
Charakterystyka odnalezionego badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo mifamurtydu.^{11,12,13,14}

Badanie	INT-0133
Metodyka	Randomizowane badanie kontrolowane (RCT) bez zaślepienia Analiza wyników ITT (<i>intention-to-treat</i>) Okres trwania badania: mediana czasu obserwacji pacjenta 7,7 lat Utrata pacjentów z leczenia: 17,6% schemat A; 25% schemat A+mifamurtyd; 20,7% schemat B; 29% schemat B+mifamurtyd

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 (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 $\leq 1,5$ raza 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 nmoli/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	<p>przeżycie całkowite; przeżycie bez zdarzenia (EFS), tj. progresji choroby, diagnozy innego nowotworu, zgonu, utraty kontaktu z pacjentem; przeżycie bez choroby (DFS)</p>

4 Komparatory

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.¹⁵ Zaleca się przeprowadzenie porównania z innymi technologiami: najczęściej stosowaną, najtańszą, najskuteczniejszą oraz zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Zgodnie z zaleceniami ESMO w terapii kostniakomięsaka stosuje się najczęściej schematy chemioterapii zawierające cisplatynę, doksorubicynę w skojarzeniu z metotreksatem i/lub ifosfamidem.⁸ W zaleceniach PUO jako najczęściej stosowany schemat opisano połączenia cisplatyny z doksorubicyną. Jednocześnie wskazano, że połączenie metotreksatu z cisplatyną i doksorubicyną jest tak samo skuteczne jak połączenie ifosfamidu z cisplatyną i doksorubicyną.⁷ Ze względu na zarejestrowane wskazanie mifamurtydu¹⁰ zasadne jest porównanie chemioterapii wielolekowej opartej na tym schemacie z tą samą chemioterapią uzupełnioną o leczenie mifamurtydem.

W odnalezionym RCT występowały 4 grupy:

- chemioterapia w schemacie A, tj. cisplatyna, doksorubicyna, metotreksat;
- chemioterapia w schemacie A i mifamurtyd;
- chemioterapia w schemacie B, tj. cisplatyna, doksorubicyna, metotreksat i ifosfamid;
- chemioterapia w schemacie B i mifamurtyd.

Z uwagi na sposób zaprojektowania badania, tj. 2x2 do wiarygodnej analizy niezbędne jest włączenie wszystkich grup z badania a więc porównanie chemioterapii wielolekowej (schemat A i schemat B) z chemioterapią wielolekową w skojarzeniu z mifamurtydem. Warunkiem wykonania zaplanowanej analizy w badaniu o schemacie 2x2 jest brak interakcji pomiędzy badanymi interwencjami. Zasadność takiej analizy podkreśla w swoim raporcie NICE.¹⁶ Zwrócono uwagę, że liczebność populacji badania nie została oszacowana by wykryć różnice w przeżyciu bez choroby między schematem A, a schematem A w skojarzeniu z mifamurtydem.

5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.¹⁵

W przeglądzie będą analizowane następujące punkty końcowe:

- ogólne przeżycie,
- przeżycie bez choroby,
- przeżycie bez zdarzenia (zdarzenie: zgon, progresja choroby, drugi nowotwór, utrata kontaktu z pacjentem),
- zdarzenia niepożądane.

Wszystkie wymienione punkty końcowe dotyczą zdarzeń istotnych w przebiegu leczenia nowotworów.

6 Dotychczasowe finansowanie

Mifamurtyd został zarejestrowany w Europie przez Europejską Agencję Leków (EMA) 6. marca 2009 roku. Dotychczas mifamurtyd nie został wymieniony w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii ani nie został umieszczony na wykazie leków refundowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

NICE (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) wydał pozytywną rekomendację odnośnie finansowania mifamurtydu w Wielkiej Brytanii pod warunkiem zastosowania instrumentu podziału ryzyka, którego szczegóły będą objęte klauzulą poufności.¹⁶

Leki stosowane w chemioterapii wielolekowej podczas badania INT-0133 znajdują się na wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.¹⁷

7 Problem decyzyjny wg PICO

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa mifamurtydu (Mepact®) w terapii resekcyjnego kostniakomięsaka bez przerzutów o wysokim stopniu złośliwości u pacjentów od 2. do 30. roku życia.

Tab. 3 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 3
Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Populacja	pacjenci z resekcyjnym kostniakomięsakiem bez przerzutów o wysokim stopniu złośliwości w wieku od 2 do 30 lat
Interwencja	mifamurtyd w skojarzeniu z wielolekową chemioterapią
Komparatory	<ul style="list-style-type: none">• wielolekowa chemioterapia:<ul style="list-style-type: none">○ cisplatyna + doksorubicyna + metotreksat○ cisplatyna + doksorubicyna + metotreksat + ifosfamid○ inne odnalezione w badaniach klinicznych
Wyniki zdrowotne	<ul style="list-style-type: none">• przeżycie całkowite• przeżycie bez choroby• przeżycie bez zdarzenia (zdarzenie: zgon, progresja choroby, diagnoza innego nowotworu, utrata kontaktu z pacjentem)• zdarzenia niepożądane

SPIS TABEL

Tab. 1 Wykaz działań niepożądanych mifamurtydu występujących często lub bardzo często zamieszczony w charakterystyce produktu leczniczego Mepact®.....	14
Tab. 2 Charakterystyka odnalezionego badania oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo mifamurtydu.”	15
Tab. 3 Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	20

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Zapadalność na kostniakomięsa w zależności od wieku na podstawie danych dla 26% populacji Stanów Zjednoczonych zebranych między 1973 a 2004 rokiem (za Mirabello 2009).....	9
--	---

PIŚMIENNICTWO

- ¹ Wozniak W, Rychlowska M, Kuczabski M, Szafranski A. [Evaluation of indications and the perspectives of limb salvage surgery in malignant bone tumours in children and youth]. *Med Wieku Rozwoj.* 2000 Apr-Jun;4(2 Suppl 2):85-93.
- ² Sampo M, Koivikko M, Taskinen M, Kallio P, Kivioja A, Tarkkanen M, Böhling T. Incidence, epidemiology and treatment results of osteosarcoma in Finland – a nationwide population-based study. *Acta Oncol.* 2011 Nov;50(8):1206-14.
- ³ Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer.* 2009 Apr 1;115(7):1531-43.
- ⁴ Rasalkar DD, Chu WC, Lee V, Paunipagar BK, Cheng FW, Li CK. Pulmonary metastases in children with osteosarcoma: characteristics and impact on patient survival. *Pediatr Radiol.* 2011 Feb;41(2):227-36.
- ⁵ Krajowy Rejestr Nowotworów <http://85.128.14.124/krn/> [dostęp: 19.03.2012].
- ⁶ Kansara M, Thomas DM. Molecular pathogenesis of osteosarcoma. *DNA Cell Biol.* 2007 Jan;26(1):1-18.
- ⁷ Mazurkiewicz T. Zalecenia Polskiej Unii Onkologii: mięsaki kości. Zalecenia 2009 <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/> [dostęp: 02.03.2012].
- ⁸ Hogendoorn PC; ESMO/EUROBONET Working Group, Athanasou N, Bielack S, De Alava E, Dei Tos AP, et al. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 5:v204-13.
- ⁹ 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.
- ¹⁰ Europejska Agencja Leków. Charakterystyka Produktu Leczniczego Mepact® (mifamurtyd).
- ¹¹ 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. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(9):2004-2011.
- ¹² 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. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(4):633-638.
- ¹³ 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. *Cancer* 2009; 115(22):5339-5348.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.
- ¹⁶ NICE. Mifamurtide for the treatment of osteosarcoma. NICE technology appraisal guidance 235. <http://www.nice.org.uk/ta235> [dostęp: 13.03.2012].

¹⁷ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.