

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Mifamurtida

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5254115	Mepact	Embalagem contendo Pó para suspensão para perfusão doseado a 4 mg	IDM Pharma S.A.

Data de indeferimento da autorização de utilização: 22/03/2012

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

Medicamento órfão: Sim ☒ Não ☐

Classificação Farmacoterapêutica: 16.3 - Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores - Imunomoduladores

Código ATC: L03AX15

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: MEPACT é indicado para o tratamento de osteosarcoma de alto grau operável não metastático após ressecção cirúrgica macroscopicamente completa em doentes pediátricos, adolescentes e adultos jovens. É utilizado em associação com quimioterapia combinada pós-operatória. A segurança e a eficácia foram avaliadas em estudos realizados em doentes com 2-30 anos de idade no diagnóstico inicial.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - Todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [infarmed](http://infarmed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

É insuficiente a prova de VTA. Na variável primária sobrevivência livre de eventos (SLE) não foi encontrada vantagem com a utilização de mifamurtida. A reclamada vantagem na sobrevivência global (SG) é de difícil valorização. Os dados baseiam-se num único estudo que apresenta diversas insuficiências metodológicas (e que estiveram na base da não aprovação pela FDA): i) o cálculo da amostra não teve em conta a SG, ii) a análise dos doentes que não entraram na fase de manutenção pode ter enviesado os resultados da SG, iii) a impossibilidade de excluir de forma inequívoca a existência de teste de interação positivo na variável primária, o que dado o tipo de delineamento do estudo, invalida conclusões sobre os resultados, iv) a não acautelada erosão do erro alfa em análise intermédia, v) diversos problemas com a validade de dados.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	O mifamurtida (muramil tripéptido fosfatidiletanolamina, MTP-PE) é um derivado totalmente sintético do muramil dipéptido (MDP), o mais pequeno componente de origem natural da parede celular de Mycobacterium sp. estimulante do sistema imunitário. Esta substância tem um efeito imunoestimulador similar ao MDP, com a vantagem adicional de ter um tempo de semi-vida plasmática mais prolongado. O MEPACT é uma formulação lipossómica especialmente concebida para actuar in vivo sobre os macrófagos, por perfusão intravenosa. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador seleccionado	Não aplicável
Valor terapêutico acrescentado	No estudo INT-013, a variável primária SLE, não demonstrou diferenças entre os 2 regimes de quimioterapia (com ou sem ifosfamida), e com ou sem mifamurtida. A SLE foi para todos os doentes tratados com quimioterapia (doxorrubicina, cisplatina e metotrexato) + mifamurtida de 65% e 63% aos 4 e 6 anos, respectivamente. A SLE para os doentes que receberam a quimio com 3 fármacos + ifosfamida foi de 66% e 64% aos 4 e 6 anos, respectivamente. Não houve diferenças entre estes 2 regimes de quimioterapia ($p=0,9$). Análises não pré-especificadas no plano de análise do protocolo, sugerem que a terapêutica adjuvante com mifamurtida (quimioterapia com doxorrubicina, cisplatina e metotrexato com ou sem ifosfamida) terá resultado numa redução relativa do risco de morte de 28% ($p = 0,0313$, risco relativo (RR) = 0,72 [intervalo de confiança (IC): de 95%]: 0,53, 0.97]: a SG aos 6 anos foi de 70% nos grupos com quimioterapia standard, e de 78% nos grupos com mifamurtida. Estes resultados não podem ter valorização correspondente dado que se verificou: 1. Ter havido aproximadamente 10% dos doentes que não entraram na fase de manutenção e que poderão ter enviesado os resultados na SG. Como demonstrou a FDA, se a análise de eventos da SG tivesse sido balanceada entre os grupos com e sem mifamurtida no subgrupo de doentes que não entrou na fase de manutenção, os resultados na SG não teriam tido significância estatística. A análise da FDA, baseada nos dados dos CRF, não demonstrou a vantagem reclamada pela análise da Companhia. 2. O estudo não estava dimensionado para determinar vantagem na SG. As análises da SG foram análises não pré-especificadas no plano de análise inicial

do protocolo. A dimensão da amostra foi calculada tendo por base a SLE e não a SG. O objetivo primário do estudo INT-033, com início na 1ª parte da década de 90, era a SLE e não a SG. Este facto consta da publicação do JCO em 2005, foi considerado pela FDA na sua avaliação em 2007 e pela EMA na sua avaliação em 2008. Na sequência da avaliação para entrada no SNS, o promotor informou que houve alteração ao protocolo em 2008 tendo como objetivo primário a SG. Nesta avaliação farmacoterapêutica não é possível aceitar que a SG seja considerada como variável do estudo, como reclama a Companhia.

3. Existência de problemas metodológicos dado o desenho factorial
Não é possível excluir de forma inequívoca a existência de teste de interacção positivo na variável primária, o que dado o tipo de delineamento do estudo, invalida conclusões posteriores. Assim verificou-se um teste de interacção positiva na variável primária (SLE) na publicação dos resultados do estudo no JCO em 2005, na análise da FDA em 2007, e teste no limite da significância na publicação do JCO em 2008.

4. Foi efetuada pelo menos uma análise intermédia que não acautelou a erosão do erro alfa

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA: Não aplicável

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - RCM Mepact
- 2 - EPAR Mepact (disponível no *site* da EMA)
- 3 – Meyers et al. *Clin Oncol* 2005; 23:2004-2011
- 4 – Meyers et al. *J Clin Oncol* 2008; 26:633-638
- 5- HAS, 2010
- 6- FDA, 2007
- 7- EMA, 2008