



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N. ° 061-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE MIFAMURTIDA EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE OSTEOSARCOMA OSTEOLÁSTICO NO
METASTÁSICO SIN TRATAMIENTO SISTÉMICO PREVIO, EN EL
CONTEXTO DE ADYUVANCIA CON QUIMIOTERAPIA MAPI
(METOTREXATE, DOXORRUBICINA, CISPLATINO E IFOSFAMIDA)**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF Y OTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Diciembre, 2017



EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI – ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - ESSALUD.
3. Verónica Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
4. Elisa María Vidal Cárdenas – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI - ESSALUD.
6. Manuel Humberto Leiva Gálvez - Médico Oncólogo, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de mifamurtida en pacientes con diagnóstico de osteosarcoma osteoblástico no metastásico sin tratamiento sistémico previo, en el contexto de adyuvancia con quimioterapia MAPI (metotrexato, doxorubicina, cisplatino e ifosfamida). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 061-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú, 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

AGRE II	Instrumento de Evaluación de las Pautas para la Investigación y Evaluación
CCG	Grupo de Cáncer de Niños
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
ECA	Ensayos Clínicos Aleatorizados
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
GIN	Guidelines International Network
GPC	Guía de Práctica Clínica
ICER	Incremental probabilística más probable
MA	Meta-análisis
MAP	Metotrexato, Doxorubicina, y Cisplatino
MAPI	Metotrexato, Doxorubicina, Cisplatino e Ifosfamida
MDP	Muramil dipéptido
NCCN	Red Nacional Integral de Cáncer
NGC	National Guidelines Clearinghouse
NHSC	Centro de Exploración del Horizonte Nacional
NICE	Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia
NZGG	New Zeland Guidelines Group
OS	Osteosarcoma
POG	Grupo de Oncología Pediátrica
QALY	Años de vida ajustados por calidad

RS	Revisión Sistemática
SCAN	Grupo de Trabajo de Sarcoma de la Red de Cáncer de Singapur
SEOM	Sociedad Europea de Oncología Médica
SG	Sobrevida Global
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SLE	Sobrevida Libre de Eventos

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	6
II. INTRODUCCIÓN.....	8
A. ANTECEDENTES	8
B. ASPECTOS GENERALES	9
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES	10
III. METODOLOGÍA.....	12
A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA.....	12
B. TERMINOS DE BUSQUEDA	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA	13
IV. RESULTADOS.....	15
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	16
B. DESCRIPCION DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	17
i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	17
ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA	21
iii. ENSAYOS CLÍNICOS	24
V. DISCUSIÓN.....	31
VI. CONCLUSIONES.....	35
VII. RECOMENDACIONES.....	37
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El osteosarcoma (OS) osteoblástico es un tumor maligno primario del esqueleto y la neoplasia primaria más común del hueso en niños y adultos jóvenes. Representa aproximadamente el 20 % de todos los tumores óseos primarios malignos y el 0.2 % de todos los tumores malignos. Su curva de distribución en cuanto a la edad es bimodal, con un primer pico en la adolescencia y otro después de los 65 años. La adición de quimioterapia a la cirugía ha mejorado considerablemente el pronóstico de los pacientes con enfermedad localizada, incrementando la tasa de curación de pacientes con OS en las extremidades y sin enfermedad metastásica evidente de 10-15 % a 50-70 %.
- En la actualidad el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con metotrexato, doxorubicina, cisplatino e ifosfamida (MAPI) como opción de régimen quimioterapéutico para OS. Sin embargo, se considera que la adición de mifamurtida al esquema MAPI podría ser de potencial beneficio para los pacientes con osteosarcoma en el contexto de adyuvancia. Así, el presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de mifamurtida en combinación con MAPI en pacientes con osteosarcoma osteoblástico no metastásico que no han recibido tratamiento previo, en el contexto de adyuvancia.
- Según las cuatro guías de práctica clínica (GPC) incluidas en el presente dictamen en relación al tratamiento de pacientes con OS no metastásico resecable, tres hacen mención al uso de mifamurtida en un contexto de adyuvancia (post-operatorio) y una no se pronuncia al respecto dado que el compuesto no tiene licencia en el país de publicación de la guía (i.e., no tiene aprobación por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés)). Si bien tres GPC hacen mención al uso de mifamurtida, éstas brindan indicaciones discordantes a pesar de basarse en el único ensayo clínico existente (INT-0133) y el mismo artículo que reporta sus hallazgos (Meyers et al., 2008): i) Sociedad Europea de Oncología Médica (SEOM) recomienda su uso como parte de la quimioterapia adyuvante acorde al protocolo del único ensayo clínico existente a la fecha (INT-0133); ii) Grupo de Trabajo de Sarcoma de la Red de Cáncer de Singapur (SCAN, por sus siglas en inglés) reporta que el efecto de la adición de la mifamurtida a la quimioterapia multiagente estándar aún es poco claro; y iii) Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés) reporta que no existe un consenso en la “Comunidad de Sarcomas” sobre el uso de mifamurtida dada las debilidades del único ensayo clínico existente.
- En relación a las dos evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) evaluadas, el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) recomienda el uso de mifamurtida para el tratamiento quimioterapéutico adyuvante de pacientes con OS no metastásico resecable basándose en resultados del único ensayo

clínico existente a la fecha (INT-0113) y en la opinión de expertos, y luego de realizarse un descuento en el precio del medicamento. Por otro lado, la ETS de NCCN brinda únicamente un resumen de la evidencia existente respecto al uso de mifamurtida con quimioterapia adyuvante para pacientes con OS no metastásico resecable, mas no emite recomendación alguna sobre su uso.

- El único ensayo clínico que evalúa el uso de mifamurtida dentro del régimen quimioterapéutico MAPI en un contexto adyuvante, reporta que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre mifamurtida más MAPI en relación a MAP (metotrexato, cisplatino y doxorubicina) solo con respecto a la sobrevida libre de eventos (HR 0.78, IC 95 %: 0.54 – 1.2; p=0.22), es de notar que las comparaciones se hicieron en relación al régimen estándar MAP y no MAPI, con lo cual no se podría determinar el efecto neto de la adición de mifamurtida a MAPI, sino de mifamurtida e ifosfamida a MAP. En relación a la sobrevida global (SG) no se presenta el valor p y se observa que el límite superior del intervalo de confianza es marginal al valor nulo de significancia (HR 0.71; IC 95 %, 0.52 – 0.96). Adicionalmente se observa i) interacción entre mifamurtida y quimioterapia, afectando el análisis marginal del ensayo, ii) falta de poder estadístico para comparar individualmente los cuatro regímenes quimioterapéuticos evaluados, y iii) la aparente falta de poder estadístico para evaluar el efecto de la adición de mifamurtida a los regímenes quimioterapéuticos en relación a la sobrevida global. Así, el único ensayo clínico que evalúa el efecto de la mifamurtida en pacientes con OS tienen serias limitaciones, las cuales no permiten estimar si existe un real beneficio de la adición de mifamurtida al régimen quimioterapéutico adyuvante.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de mifamurtida para el manejo de los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma osteoblástico no metastásico sin tratamiento sistémico, en el contexto de adyuvancia con quimioterapia MAPI.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de mifamurtida, para el tratamiento de pacientes con osteosarcoma osteoblástico no metastásico sin tratamiento sistémico previo, en el contexto de adyuvancia con quimioterapia MAPI (metotrexato, doxorubicina, cisplatino e ifosfamida). Así, la Dra. Fanny Tarrillo Leiva del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – médica oncóloga pediatra, quien siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización uso del producto farmacéutico mifamurtida no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Red Prestacional Rebagliati

P	Niños y adolescentes desde 2 hasta 18 años de edad con diagnóstico histológico confirmado de osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico
I	Terapia con mifamurtida a dosis de 2 mg/kg de superficie corporal por vía endovenosa en infusión de 1 hora
C	Quimioterapia standard con metotrexate, ifosfamida, doxorubidna y cisplatino (MAPI) basado en guías SEHOP
O	Reducción del riesgo de muerte (sobrevida global) en casi un tercio respecto a la quimioterapia standard (riesgo relativo=0.71)

Luego de reuniones técnicas realizadas con los médicos especialistas y los representantes del equipo evaluador del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO inicial para satisfacer la necesidad del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Pacientes con osteosarcoma osteoblástico no metastásico sin tratamiento sistémico previo, en el contexto de adyuvancia
I	Mifamurtida asociado a quimioterapia MAPI (i.e., metotrexate, doxorubicina, cisplatino e ifosfamida)
C	Quimioterapia MAPI (i.e., metotrexate, doxorubicina, cisplatino e ifosfamida)
O	Sobrevida global Sobrevida libre de eventos Respuesta objetiva Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 048-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 se evaluó el uso de mifamurtida en pacientes con osteosarcoma osteoblastico no metastásico sin tratamiento sistémico previo, en el contexto de neoadyuvancia con quimioterapia MAPI. En el presente documento se realiza la evaluación de uso de mifamurtida para la misma condición, pero en el contexto de adyuvancia. Así, en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 048-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017 se describe a detalle los aspectos generales del osteosarcoma osteoblástico. Brevemente, el OS, es un tumor maligno primario del esqueleto caracterizado por la formación directa de hueso inmaduro o tejido osteoide por las células tumorales, y es la neoplasia primaria más común del hueso en niños y adultos jóvenes su incidencia es de 3 casos/millón de población/año, y representa aproximadamente el 20 % de todos los tumores óseos primarios malignos, y el 0.2 % de todos los tumores malignos. Aproximadamente el 75 % de los casos, los pacientes con OS tienen entre 15-25 años de edad (2). La morbilidad y mortalidad principal asociada al OS es la metástasis, principalmente a los pulmones, la cual se reporta en más de 80 % de los pacientes a pesar de recibir quimioterapia y resección quirúrgica del tumor primario (5).

Actualmente, el OS es tratado con quimioterapia combinada/multiagente (de dos o más drogas) neoadyuvante (pre-operatoria) y adyuvante (post-operatoria), además de cirugía de resección del tumor. La adición de quimioterapia agresiva a la cirugía ha mejorado considerablemente el pronóstico de los pacientes con enfermedad localizada, incrementando la tasa de curación de pacientes con OS en las extremidades y sin

enfermedad metastásica evidente de 10-15 % a 50-70 % (11–20). Las drogas más activas contra los osteosarcomas son: metotrexato, especialmente en altas dosis (11,12), cisplatino (27,28), doxorubicina (29,30), e ifosfamida (31,32). Aunque no existe consenso sobre el tipo de quimioterapia inicial o la secuencia de ellas, la quimioterapia combinada compuesta por metotrexato, doxorubicina y cisplatino (MAP) se ha utilizado desde la década de 1980 y se considera estándar de la atención en los Estados Unidos (33). Otra combinación común de medicamentos incluye metotrexato, doxorubicina y cisplatino con ifosfamida (MAPI) (34).

En la actualidad el Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con metotrexato, doxorubicina, cisplatino e ifosfamida (MAPI) para el tratamiento de osteosarcoma (35). Sin embargo, se considera que la adición de mifamurtida al esquema MAPI podría ser de potencial beneficio para los pacientes con osteosarcoma en el contexto de adyuvancia. Así, el presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de mifamurtida en combinación con MAPI en pacientes con osteosarcoma osteoblástico no metastásico que no han recibido tratamiento previo en el contexto de adyuvancia.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES

Mifamurtida (Mepact, Takeda) es un compuesto químico biológicamente activo con actividad inmunomoduladora, clasificándose como un adyuvante biológico y perteneciente al grupo farmacoterapéutico de los inmunoestimulantes (36,37). El compuesto es un derivado totalmente sintético del muramil dipéptido (MDP), el estimulante inmunológico natural más pequeño de las paredes celulares de las micobacterias (37). Al igual que la MDP, la mifamurtida es reconocida por el receptor de reconocimiento de patrones NOD2, localizado en varios tipos de glóbulos blancos, principalmente monocitos y macrófagos. De tal manera, mifamurtida simula una infección bacteriana, resultando en una activación de los macrófagos y un incremento en la producción de TNF-alfa, interleuquina 1, 6, 8 y 12, y moléculas de adhesión (e.g., ICAM-1 y LFA-1). Se desconoce el mecanismo de acción antitumoral exacto de la mifamurtida, pero estudios *in vitro* reportan que ésta induce a los glóbulos blancos a liberar sustancias químicas que matan a las células cancerosas, mas no a las células normales (37). Con respecto

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) indica el uso de mifamurtida en niños mayores de dos años, adolescentes y adultos jóvenes hasta los treinta años de edad en el diagnóstico inicial para el tratamiento de “osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico después de una resección quirúrgica macroscópicamente completa” y se utiliza en combinación con otros medicamentos contra el cáncer por medio de quimioterapia multiagente post-operatoria (37). La presentación de la mifamurtida (forma

farmacéutica) es: polvo para concentrado para dispersión para perfusión; tras su reconstitución, filtración y dilución en una suspensión liposomal, el compuesto se administra por la vía intravenosa (37).

Los efectos secundarios más frecuentes asociados a la mifamurtida (observado en más de 1 de cada 10 pacientes) son: anemia, pérdida de apetito, dolor de cabeza, mareos, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, taquipnea, tos, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, hiperhidrosis, mialgia, artralgia, dolor de espalda, dolor de extremidad, fiebre, escalofríos, fatiga, hipotermia, dolor general, malestar, astenia y dolor en el pecho (37). Respecto a las contraindicaciones, la EMA indica que la mifamurtida no debe ser utilizada simultáneamente con ciclosporina u otros inhibidores de la calcneurina, o conjuntamente con altas dosis de antiinflamatorios no esteroideos (utilizados para tratar dolor e inflamación).

La mifamurtida fue designada un “fármaco huérfano” (medicamento utilizado en enfermedades raras) por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) en el 2001 y por la EMA en el 2004. El uso de la mifamurtida fue aprobada en Europa por la EMA en el 2009 (37), mas no se encuentra aprobada por la FDA (38). En el Perú, mifamurtida se encuentra en el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos de la DIGEMID como “Mepact”, con código ATC L03AX15 y Registro Sanitario EE04393, para su uso con receta médica (39). El sistema nacional de precios del observatorio de productos farmacéuticos de la DIGEMID no proporciona información referente al costo de adquisición de la mifamurtida (MEPACT® 4 mg Inyectable). Acorde a lo indicado por el fabricante de Mepact, el costo de adquisición de un vial de 4 mg de mifamurtida cuesta £2,375 Libras Esterlinas, equivalente a S/ 10,132.63. Asimismo, el fabricante estima que el costo equivalente al curso completo de tratamiento con 48 dosis cuesta £114,000 Libras Esterlinas, equivalente a S/ 486,366.38 (40).

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de mifamurtida para el tratamiento de pacientes con osteosarcoma osteoblástico no metastásico sin tratamiento sistémico previo, en el contexto de adyuvancia con quimioterapia MAPI (metotrexato, doxorubicina, cisplatino e ifosfamida). La búsqueda se realizó utilizando las bases de datos: National Library of Medicine (PubMed, 09/2017), Web of Science (WoS, 09/2017), y Centre for Reviews and Dissemination (CRD, 09/2017). Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como The Cochrane Library (09/2017), The National Institute of Health and Care Excellence (NICE, 08/2017) del Reino Unido, The National Guidelines of Clearinghouse (NGC, 08/2017) de los Estados Unidos, The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN, 08/2017) de Escocia, Australian Clinical Practice Guidelines (08/2017), The Royal Children's Hospital Melbourne Practice Guidelines de Australia (08/2017), CMA Infobase de la Canadian Medical Association (08/2017), American College of Physicians Clinical Practice Guidelines and Recommendations (08/2017) de los Estados Unidos, Guidelines International Network (GIN, 08/2017), New Zealand Guidelines Group (NZGG, 08/2017) de Nueva Zelanda, Guía Salud de España (08/2017, 08/2017), y el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) de México. Esta búsqueda se completó revisando publicaciones de grupos dedicados a la educación, investigación y mejora de la práctica clínica oncológica dentro de América y Europa, como The National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 09/2017) de los Estados Unidos, y The European Society for Medical Oncology (ESMO, 08/2017). Por último, se completó la búsqueda ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.

B. TERMINOS DE BUSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del

estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh¹, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

Población de interés: “Osteosarcoma” (término Mesh), “osteosarcoma” (término general), “osteogenic sarcoma” (término general).

Intervención: “Mifamurtide” (concepto suplementario), “mifamurtide” (término general), “Mepact” (término general), “MLV 19835” (término general), CGP 19835 A” (término general), “CGP-19835A” (término general), “muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine” (término general), muramyl (término general).

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La selección de evidencia estuvo orientada a identificar ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III sobre el uso de mifamurtida en pacientes con osteosarcoma osteoblástico no metastásico sin tratamiento sistémico previo, en el contexto de adyuvancia con quimioterapia MAPI (metotrexato, doxorubicina, cisplatino e ifosfamida). Se revisaron también guías de práctica clínica (GPC), revisiones sistemáticas (RS) con o sin Meta-análisis (MA), y evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) que evaluaran mifamurtida en un marco similar al de la pregunta PICO planteada en el presente documento.

D. EXTRACCIÓN DE DATOS Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

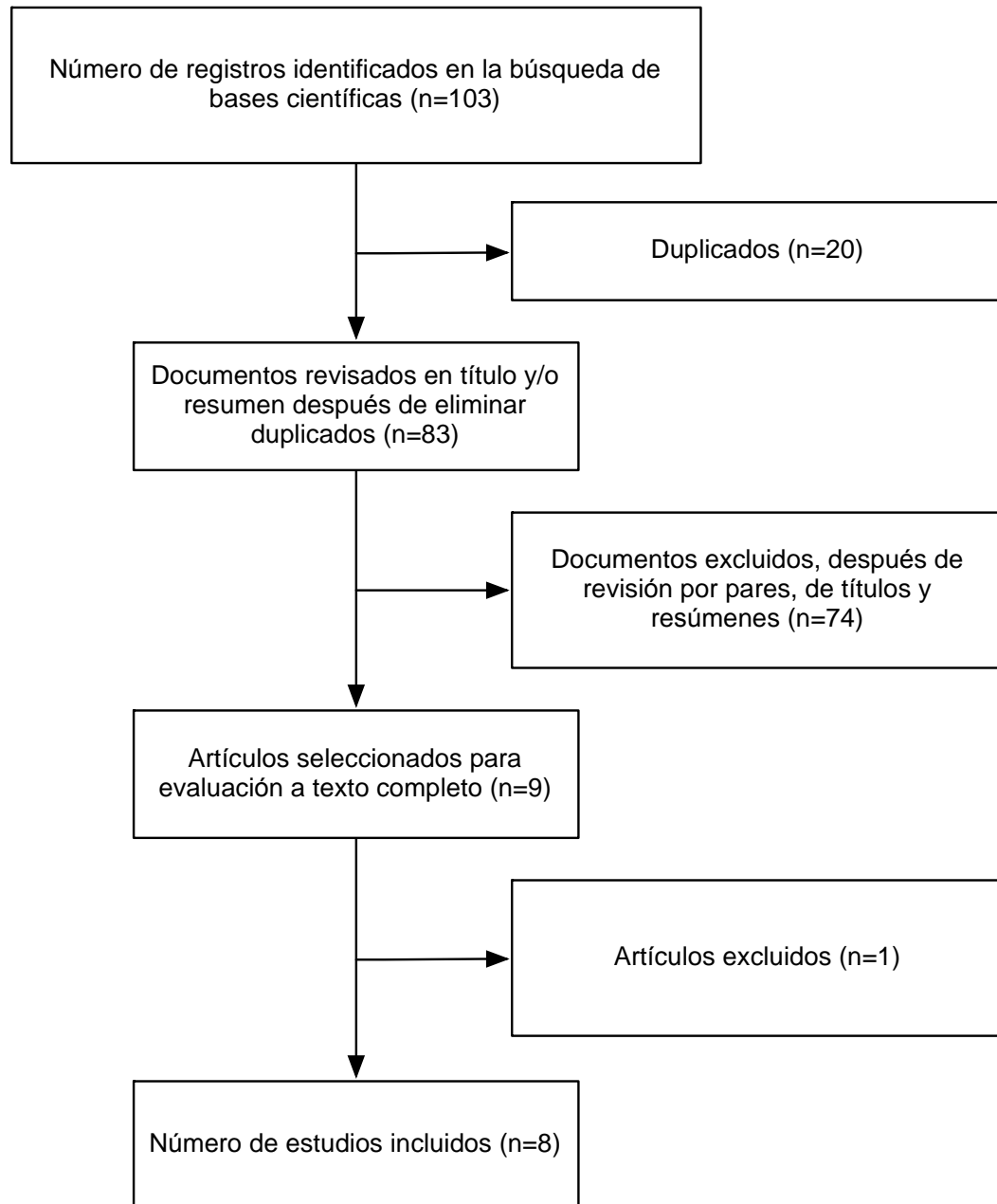
La búsqueda se enfocó en evidencia de alta calidad como revisiones sistemáticas, meta-análisis, guías de práctica clínica, y ensayos clínicos controlados aleatorizados de fase III. La literatura encontrada fue inicialmente seleccionada según su relevancia a partir del título

¹Los términos Mesh (Medical Subject Headings, en español “encabezados de temas médicos”) es un vocabulario controlado de términos de la librería nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. De tal manera, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.

y resumen (en los casos en que haya estado disponible). Luego de esta primera etapa, los artículos seleccionados se revisaron a texto completo para determinar su elegibilidad final, evaluación y extracción de datos. Los resultados de las búsquedas en cada base de datos y fuentes fueron consolidados en un gestor de referencias.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica y de evidencia científica hasta la actualidad relacionada al uso de mifamurtida como tratamiento de pacientes con OS osteoblástico no metastásico sin tratamiento sistémico previo, en el contexto de adyuvancia con quimioterapia MAPI. Se identificó la misma evidencia incluida en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 048-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017.

Guías de práctica clínica (GPC):

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Comprehensive Cancer Network (version 2.2017) – “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bone Cancer” (42).
- European Society for Medical Oncology, 2014 – “Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”.
- Sociedad Española de Oncología, 2013 – “SEOM clinical guidelines for the treatment of osteosarcoma in adults-2013.
- Singapore Cancer Network, 2015 – “Singapore Cancer Network (SCAN) Guidelines for the Initial Evaluation, Diagnosis and Management of Extremity Soft Tissue Sarcome and Osteosarcoma.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS):

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- National Institute for Health and Care Excellence, 2016 – “Mifamurtida for the treatment of osteosarcoma”.
- National Horizon Scanning Centre, 2006 – “Liposomal muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine (Mepact) for osteosarcoma.

Revisiones sistemáticas (RS) o meta-análisis (MA):

Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Jimmy *et al.* 2017 – “Effectiveness of mifamurtide in addition to standard chemotherapy for high-grade osteosarcoma: a systematic review”.

Este artículo no fue incluido debido a que presenta resultados de tres estudios pertenecientes al mismo ECA, dos de los cuales son los artículos Meyers et al., 2005 y Meyers et al., 2008, y un tercer artículo que incluye únicamente a los casos con OS metastásico. Dado a que ambos artículos de Meyers et al., 2008 serán evaluados a detalle en el presente dictamen, se consideró innecesario realizar la evaluación de una RS que incluye los mismos documentos.

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA):

Se identificaron dos publicaciones que responden a la pregunta PICO de la presente evaluación, ambos referentes al mismo ECA de fase III Intergroup-0133 (INT-0133) de los Grupos de Cáncer Infantil y Oncología Pediátrica. El ECA evalúa el uso de ifosfamida y/o mifamurtida asociado a quimioterapia MAP en pacientes con diagnóstico de osteosarcoma no metastásico en un contexto de adyuvancia. Uno de dichos artículos forma parte de la literatura considerada por los especialistas (citado como parte de las referencias bibliográficas del Anexo N° 3 – Informe de Junta Médica), enviado en el expediente de solicitud de uso, el cual evalúa el uso de mifamurtida asociado a quimioterapia MAP vs. MAPI (41).

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Meyers et al., 2005 – *“Osteosarcoma: A randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate”*.
- Meyers et al., 2008 – *“Osteosarcoma: The addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival – A report from the Children’s Oncology Group”*.

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network (version 2.2017) – “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bone Cancer” (42)

Es una guía de práctica clínica para el tratamiento de cáncer óseo elaborado por la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés). La NCCN basa sus recomendaciones en la calidad de la evidencia científica y el consenso del panel de miembros elaboradores de la guía, clasificándolas en cuatro categorías según su

instrumento de gradación (1, 2A, 2B y 3). Los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la organización (www.nccn.org).

Dentro de su algoritmo para el tratamiento de OS no metastásico, recomienda como quimioterapia adyuvante el uso de i) cisplatino y doxorubicina, ii) MAP, iii) MAPI, o iv) ifosfamida, cisplatino y epirubicina, (categoría 1). Es decir que estas recomendaciones se basan en evidencia de alto nivel y un consenso uniforme de que la intervención es apropiada. La guía no incluye el uso de mifamurtida como parte del tratamiento adyuvante. Sin embargo, hace mención a una evaluación del uso de mifamurtida con quimioterapia en pacientes con OS no metastásico resecable, pero indica que mifamurtida no está aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes con OS.

Entre las principales limitaciones de la metodología de la guía se encuentran la descripción poco clara sobre: metodología de búsqueda y evaluación de evidencia, incluyendo criterios para su selección, fortalezas y limitaciones; la falta de revisión de la guía por expertos externos previo a su publicación. Adicionalmente, es de notar que uno de los miembros el panel elaborador de la guía declaró haber trabajado para la empresa desarrolladora y comercializadora de mifamurtida, Takeda.

Tras aplicar el Instrumento de Evaluación de las Pautas para la Investigación y Evaluación II (AGREE II, por sus siglas en inglés), instrumento que evalúa el desarrollo de una GPC, el puntaje estimado para el dominio N° 3 “*Rigor del desarrollo*”, que refiere al proceso utilizado para sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y actualizarlas, fue del 38 % de un máximo de 100 %.

European Society for Medical Oncology, 2014 – “Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (43)

Es una guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los sarcomas óseos, incluyendo el OS, elaborado por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés).

Para medir la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, la guía utilizó un instrumento de graduación adaptado de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, en donde la calidad de la evidencia fue categorizada en Nivel I a V y la fuerza de las recomendaciones fue medida como A, B, C, D, o E.

En la sección de tratamiento médico para OS, la guía recomienda generalmente el uso de quimioterapia preoperatoria (contexto de neoadyuvancia) para facilitar el tratamiento quirúrgico local y permitir la evaluación de la respuesta tumoral, basado en el nivel más alto de la evidencia (I: basado en por lo menos un ensayo clínico aleatorizado de buena calidad metodológica, B: evidencia fuerte o moderada de eficacia pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado), aunque no se ha demostrado que su uso implica un beneficio de supervivencia sobre la quimioterapia postoperatoria sola (contexto de adyuvancia). Cabe mencionar que dicha recomendación se basó en dos ensayos clínicos, de los cuales el primero no evaluó la mifamurtida (44) y el segundo refiere al único ensayo clínico randomizado de fase III de mifamurtida (INT-0133), el cual evaluó la adición del agente biológico de interés al tratamiento adyuvante de pacientes con OS no metastásico.

Respecto al uso de mifamurtida como parte de la quimioterapia multiagente, la GPC reporta que, si bien mifamurtida estuvo asociada a una reducción en el riesgo de muerte y una tendencia de reducción en el riesgo de eventos no significativa, razón por la cual el uso del compuesto ha sido aprobado en Europa en pacientes menores de 30 años con OS localizado y completamente resecado, no existe un consenso en la “Comunidad de Sarcomas” sobre el uso de mifamurtida dada las debilidades del único ensayo clínico existente, y recalcan la necesidad de realizar más estudios que permitan identificar el subgrupo de pacientes que podría beneficiarse.

Entre las principales limitaciones de la metodología de la guía se encuentran la descripción poco clara sobre: metodología de búsqueda de evidencia; criterios para su selección, fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia; y revisión de la guía por expertos externos previo a su publicación. Es de notar que tres de los miembros del comité elaborador de esta guía declararon tener conflicto de interés con la empresa farmacéutica que produce mifamurtida (formando parte del consejo de asesores de la empresa o del tipo financiero).

Tras aplicar el AGREE II, instrumento que evalúa el desarrollo de una GPC, el puntaje estimado para el dominio N° 3 “*Rigor del desarrollo*”, que refiere al proceso utilizado para sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y actualizarlas, fue del 21 % de un máximo de 100 %.

Sociedad Española de Oncología, 2013 – “SEOM clinical guidelines for the treatment of osteosarcoma in adults-2013” (45)

Es una guía clínica para el tratamiento de OS en adultos de la Sociedad Española de Oncología (SEOM). La guía hace mención al uso de mifamurtida en conjunto con

quimioterapia, en un contexto de adyuvancia (post-operatorio). En general, esta guía aconseja el uso de mifamurtida únicamente como parte de la terapia adyuvante MAP en pacientes con OS no metastásico hasta los 30 años de edad. La evidencia que respalda la recomendación de la presente guía se basa en los resultados del ensayo clínico INT-0133 publicado por Meyers et al. en el 2008.

Entre las principales limitaciones de la metodología de la guía se encuentran: ausencia de una descripción clara sobre la metodología de búsqueda de la evidencia, criterios para su selección, fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia; ausencia de instrumento de graduación de la evidencia; ausencia de recomendaciones y consensos; y aparente falta de revisión de la guía por expertos antes de su publicación. Finalmente, los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado con la publicación del documento.

Tras aplicar el AGREE II, instrumento que evalúa el desarrollo de una GPC, el puntaje estimado para el dominio N° 3 *“Rigor del desarrollo”*, que refiere al proceso utilizado para sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y actualizarlas, fue del 8 % de un máximo de 100 %.

Singapore Cancer Network, 2015 – “Singapore Cancer Network (SCAN) Guidelines for the Initial Evaluation, Diagnosis and Management of Extremity Soft Tissue Sarcoma and Osteosarcoma” (46)

Es una guía clínica para la evaluación inicial, diagnóstico y manejo de sarcoma de tejido blando y OS del Grupo de Trabajo de Sarcoma de la Red de Cáncer de Singapur (SCAN, por sus siglas en inglés).

La guía utilizó las siguientes guías internacionales para su revisión: *“Soft Tissue Sarcoma”* (versión 2.2014) de von Mehren et al., 2014; *“Improving Outcomes for People with Sarcoma”* del National Collaborating Centre for Cancer (National Institute for Health and Clinical Excellence) 2006; *“Soft Tissue and Visceral Sarcomas: EMSO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up”* de la European Society for Medical Oncology (ESMO) 2012; *“UK Guidelines for the Management of Bone Sarcomas”* de Grimer et al., 2008; y *“Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”* de la European Society for Medical Oncology (ESMO) 2012.

En la sección de quimioterapia sistémica para OS, la guía hace mención a la adición de mifamurtida a la quimioterapia estándar post-operatorio (adyuvante), haciendo referencia al único ensayo clínico randomizado de fase III de mifamurtida (INT-0133).

Entre las limitaciones de la metodología guía se encuentran la ausencia de criterios de selección, fortalezas y limitaciones de las guías seleccionadas como fuente de evidencia; ausencia de instrumento de graduación de la evidencia; y ausencia de recomendaciones y consensos.

Tras aplicar el AGREE II, instrumento que evalúa el desarrollo de una GPC, el puntaje estimado para el dominio N° 3 “*Rigor del desarrollo*”, que refiere al proceso utilizado para sintetizar la evidencia, los métodos para formular las recomendaciones y actualizarlas, fue del 23 % de un máximo de 100 %.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

National Institute for Health and Care Excellence, 2016 – “Mifamurtida for the treatment of osteosarcoma” (40)

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés) realizó una ETS con el objetivo de evaluar el uso de mifamurtida adyuvante. La ETS evaluó la evidencia disponible de la efectividad clínica y costo-efectividad de mifamurtida en combinación con quimioterapia multiagente adyuvante para pacientes con OS no metastásico resecable de alto grado, después de la resección quirúrgica macroscópicamente completa. La ETS analizó la base de datos actualizada del ensayo clínico INT-0133 del 2007, la cual fue proporcionada por el fabricante. Después de una mediana de seguimiento de 7.9 años, la adición de mifamurtida a la quimioterapia (regímenes MAP y MAPI combinados) mejoró estadísticamente la SG en comparación con la quimioterapia sola (regímenes MAP y MAPI combinados) con un incremento de SG del 71 % al 78 %, y con una razón de riesgo de muerte de 0.72 (*hazard ratio*; IC 95 %, 0.53 – 0.97, valor p no reportado). Sin embargo, la adición de mifamurtida a quimioterapia no aumentó estadísticamente la sobrevida libre de eventos (SLE) (*hazard ratio*, 0.78; IC 95 %, 0.61 – 1.01, valor p no reportado).

Sobre análisis combinado de ambos brazos de tratamiento del ensayo clínico, el Comité de Valoración notó el aumento significativo en la SG de la adición de mifamurtida a quimioterapia multiagente, a pesar que el estudio estuvo únicamente potenciado para estimar el efecto de la adición de mifamurtida sobre la SLE, la cual no mostró un aumento estadísticamente significativo en comparación con la quimioterapia sola. Sin embargo, el Comité de Valoración concluyó que cualquier mejora en la SG de la adición de mifamurtida a la quimioterapia multiagente estándar era clínicamente significativa e importante. Por lo tanto, la ETS recomienda el uso de mifamurtida dentro el esquema de quimioterapia multiagente adyuvante estándar del Reino Unido, compuesta por metotrexato, doxorubicina y cisplatino.

Respecto a los eventos adversos reportados, la ETS describe aumento de pérdida de audición subjetiva y objetiva de pacientes que recibieron mifamurtida; los especialistas clínicos concluyeron que no se puede adjudicar ese evento a mifamurtida dado que se utilizó cisplatino en ambos brazos del ensayo clínico, para el cual existe un riesgo conocido de pérdida auditiva asociado a su uso (generalmente en el rango de 5-15 %). Asimismo, los especialistas clínicos opinaron que la pérdida auditiva objetiva después del tratamiento puede no ser clínicamente importante o requerir necesariamente el uso de audífonos, y que este riesgo ha de considerarse en el contexto de una posible mayor tasa de curación para el OS.

Respecto a la costo-efectividad de la adición de mifamurtida a la quimioterapia multiagente adyuvante, el Comité de Valoración aceptó la razón costo-efectividad incremental probabilística más probable (ICER, por sus siglas en inglés) de £56,700 por años de vida ajustados por calidad (QALY, por sus siglas en inglés), el cual incluye el esquema revisado de acceso del paciente. Tras aplicar una tasa de descuento, acorde a lo recomendado por la Junta de NICE para aquellos tratamientos que son sustanciales en la restauración de la salud sostenidas durante un período muy largo (al menos 30 años) de 1.5 % para los efectos de la salud y del 3.5 % para los costos, el ICER probabilístico del mejor de los casos resultó en £36,000 por QALY ganado.

En general, la ETS recomienda el uso de mifamurtida en combinación con quimioterapia multiagente adyuvante (post-operatorio) en pacientes niños, adolescentes y adultos jóvenes como opción de tratamiento del OS de alto grado, no metastásico resecable, siempre que sea ofrecida por sistema nacional de salud del Reino Unido a un costo reducido bajo el esquema de tratamiento del paciente. Además, el Comité de Valoración concluyó que la mifamurtida adicionada a la quimioterapia multiagente adyuvante representaba una terapia clínica efectiva. En relación a la costo-efectividad del uso de mifamurtida como parte de la terapia multiagente adyuvante, el Comité de Valoración concluyó que i) dada la naturaleza innovadora del medicamento para una enfermedad “rara” y ii) que la calidad de vida relacionada con la salud podría no haber sido capturada adecuadamente en el análisis económico, la adición de la mifamurtida a la quimioterapia multiagente adyuvante podría ser aceptada como costo-efectivo para los recursos del sistema nacional de Salud del Reino Unido para el tratamiento de OS no metastásico, de alto grado, resecable, después de la resección quirúrgica macroscópicamente completa en niños, adolescentes y adultos jóvenes (rango: 2 a 30 años de edad al momento del diagnóstico de OS).

National Horizon Scanning Centre, 2006 – “Liposomal muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine (Mepact) for osteosarcoma” (47)

El Centro de Exploración del Horizonte Nacional (NHSC, por sus siglas en inglés), de la Universidad de Birmingham, realizó un resumen de la evidencia del ensayo clínico de fase III INT-0133 sobre el uso de mifamurtida en el tratamiento de osteosarcoma de 677 pacientes de 1 a 30 años de edad (siendo la mediana de edad de 13 años) recientemente diagnosticados con OS no metastásico, de alto grado, no resecable al momento del enrolamiento.

El resumen de la tecnología incluyó a tres fuentes distintas cuyos resultados difieren respecto al uso de mifamurtida para el tratamiento de OS y que tienen en algunos casos conflictos de interés evidentes: i) ensayo clínico único existente sobre la adición mifamurtida para el tratamiento de OS no metastásico, publicados en el año 2005 (Meyers et al., 2005), que reporta la ausencia de una diferencia significativa en la SLE entre el régimen estándar de tratamiento adyuvante MAP vs. MAP con mifamurtida, y cuyos resultados son invalidados (para el diseño factorial 2 x 2 del ensayo) dada interacción observada entre mifamurtida y la quimioterapia; ii) artículo de correspondencia que publica los resultados del análisis según protocolo realizado (48), cuyo autor es un patrocinador de mifamurtida (i.e., presidente y director general de IDM Pharma, farmacéutica dueña de los derechos de la droga al momento de la publicación de la correspondencia), y el cual reporta una asociación entre la adición de mifamurtida (sin especificar el régimen de quimioterapia adyuvante, por lo que se asume se refiere a la quimioterapia estándar MAP) y una mejora significativa en la SLE ($p = 0.03$) y sobrevida global (SG) ($p = 0.04$); y iii) resultados publicados en el año 2006 en la página web de la compañía farmacéutica IDM Pharma, reportando que mifamurtida proporciona un incremento significativo en la SLE ($p = 0.02$) y SG ($p = 0.02$), que existe una interacción entre mifamurtida y quimioterapia para la SLE ($p = 0.06$) pero no la SG ($p = 0.51$), y que aclara que los resultados presentados previamente a la FDA y EMA, difieren de los resultados reportados por ellos, dado que se basaron en un análisis de intención de tratamiento del ensayo con 14 pacientes que fueron posteriormente designados no elegibles para el estudio.

Si bien la ETS reporta resultados de tres fuentes distintas, ésta no emite opinión formal sobre el uso de la mifamurtida para el tratamiento de OS. Cabe mencionar que el documento emite un descargo inicial indicando que i) el resumen de la tecnología se basa en información disponible al momento de la investigación y una búsqueda bibliográfica limitada, ii) no pretende ser una declaración definitiva sobre la seguridad, eficacia o efectividad de la tecnología de salud a ser cubierta (i.e., mifamurtida), y iii) el documento no debe utilizarse con fines comerciales.

iii. ENSAYOS CLÍNICOS

Ensayo de doxorrubicina, cisplatino y metotrexato con y sin ifosfamida y con y sin muramyl tripeptide fosfatidil etanolamina (MTP-PE) para el tratamiento del sarcoma osteogénico: Estudio de fase III intergrupar (Protocolo CCG-7921, POG 9351, INT 0133)

El ensayo clínico aleatorizado (ECA) de fase III Intergroup-0133 (INT-0133) fue un estudio prospectivo multicéntrico aleatorizado realizado de 1993 a 1997 por el Grupo de Cáncer de Niños (CCG, por sus siglas en inglés) y el Grupo de Oncología Pediátrica (POG, por sus siglas en inglés), los dos principales grupos cooperativos pediátricos de los Estados Unidos de América. Se estudiaron a dos cohortes diferentes: i) pacientes con OS no metastásico y resecable, en el cual participaron CCG y POG, y ii) pacientes con OS metastásico o no resecable, en el cual participó únicamente CCG, enrolando al ECA INT-0133 un total de 793 pacientes con OS. A continuación, se presentarán los resultados de dos publicaciones de la primera cohorte de este ensayo: Meyers et al., 2005 (49) y Meyers et al., 2008 (41).

Los objetivos principales del ECA de fase III INT-0133, aleatorizado, de etiqueta abierta, y multicéntrico fueron: i) evaluar la contribución de ifosfamida (i.e., sobrevida libre de eventos) administrado en combinación con el régimen quimioterapéutico MAP y ii) evaluar la contribución de mifamurtida (i.e., sobrevida libre de eventos) administrado en combinación con regímenes quimioterapéuticos, siguiendo un diseño factorial de 2 x 2 de dos brazos quimioterapéuticos: Brazo A, tratado con MAP, y Brazo B, tratado con MAPI. Adicionalmente, ambos brazos se dividen en cuatro regímenes dependiendo de la adición o no de mifamurtida, siendo: Régimen A- (MAP sin mifamurtida), Régimen A+ (MAP con mifamurtida), Régimen B- (MAPI sin mifamurtida), y Régimen B+ (MAPI con mifamurtida). El Régimen A- fue considerado el régimen estándar del ensayo clínico. Los participantes fueron asignados al azar en el momento del registro a uno de los cuatro brazos; sin embargo, los pacientes asignados a los regímenes A+ y B+ no recibieron mifamurtida si no hasta haber sido sometidos a la cirugía de resección del tumor primario.

La SLE fue utilizada para comparar la eficacia de los regímenes, y se definió como el tiempo desde el ingreso al estudio hasta un evento adverso o último contacto con el paciente, lo que ocurriese primero. La SLE posterior a la cirugía definitiva se definió como el tiempo desde el inicio del primer ciclo de terapia adyuvante hasta un evento adverso (definidos como: progresión de la enfermedad, diagnóstico de una segunda neoplasia maligna, o muerte antes de la progresión de la enfermedad o segunda neoplasia maligna) o último contacto con el paciente.

Fueron elegibles los pacientes con 30 años o menos (rango: 1 - 30 años, mediana de edad al momento del enrolamiento igual a 13 años), con OS histológicamente confirmado, de alto grado e intramedular, que no hayan recibido quimioterapia o radioterapia previa, con una adecuada función renal (definida como creatinina sérica ≤ 1.5 x normal, o aclaramiento de creatinina de más de 40 mL/min/m² o más de 70 mL/min/1.73 m²), adecuada función hepática (definida como bilirrubina ≤ 1.5 x normal y aspartato aminotransferasa o alanina aminotransferasa ≤ 2.5 x normal), y adecuada función cardíaca (definida como acortamiento fraccionario en ecocardiograma ≥ 29 % o fracción de eyección por angiografía con radionucléidos ≥ 50 %). Asimismo, se incluyeron pacientes con cirugía inicial, definida como únicamente biopsia, pero pacientes con cirugía ablativa primaria (típicamente amputación) también fueron elegibles. Los pacientes con enfermedad metastásica clínicamente detectable fueron elegibles únicamente en las instituciones del GCC, mas no en las de POG.

La aleatorización de los pacientes se realizó utilizando un diseño de bloques al azar, dividiendo a los participantes en ocho subgrupos, siendo: presencia (1) vs. ausencia de enfermedad metastásica (2); lactato deshidrogenasa superior (3) vs. inferior al límite superior institucional del valor normal (4); biopsia (5) vs. resección tumoral inicial (6); y ubicación proximal (7) vs. distal del tumor a la rodilla o el codo (8), para pacientes no metastásicos, donde los sujetos dentro de cada bloque fueron asignados aleatoriamente a los 4 regímenes de tratamiento (A, A + mifamurtida, B, B + mifamurtida), resultando en 12 posibles estratos de asignación. El tamaño muestral y análisis estadístico se calcularon considerando 585 pacientes (enrolados durante cuatro años y observados durante dos años adicionales) para detectar una reducción en el riesgo de eventos relacionados con la terapia de 0.64 (con un poder del 80 % y error tipo I del 5 % de dos colas). Cabe mencionar que dicho análisis incluyó una asunción de igualdad de riesgos relativos para una intervención comparada entre los estratos definidos de la segunda intervención (ausencia de interacción entre los regímenes considerados en el análisis factorial de evaluación de quimioterapia MAP-MPAI y mifamurtida).

El ensayo incluyó en su diseño la administración de quimioterapia de inducción (neoadyuvante) de 10 semanas (previa a la resección definitiva del tumor primario en las semanas 10-11) diferenciada para los pacientes en el Régimen A (MAP) vs. Régimen B (MAPI: metotrexato en dosis alta, doxorubicina e ifosfamida), seguida por quimioterapia de mantenimiento (adyuvante) con cuatro regímenes distintos (A-, A+, B- y B+). La quimioterapia de mantenimiento (adyuvante) fue programada para la semana 12 desde el enrolamiento, pero ésta no fue iniciada hasta que el cirujano hubiese indicado que la cicatrización de la herida de la resección primaria tumoral era la adecuada. La quimioterapia de mantenimiento del Régimen A (MAP) continuó hasta la semana 31, mientras que la del Régimen B (MAPI) hasta la semana 38.

Los pacientes en el Régimen A (MAP) recibieron cuatro ciclos de cisplatino en dosis de 120 mg/m² durante 4 horas, combinado con doxorubicina en dosis de 75 mg/m² administrado como infusión continua de 72 horas, administrada dos veces durante el tratamiento de inducción (neoadyuvante, semanas 0 y 5) y de mantenimiento (adyuvante, semanas 12 y 17). Asimismo, durante la fase de mantenimiento, los pacientes recibieron dos cursos adicionales de doxorubicina (sin cisplatino) en las semanas 22 y 27. El metotrexato se administró en dosis altas de 12 gr/m² (con dosis máxima de 20 gramos) como infusión de 4 horas a las semanas, combinado con leucovorina en dosis de 10 mg (no ajustado a la superficie corporal, y administrada a las 24 horas del inicio de la infusión de metotrexato y continuando hasta que el nivel de metotrexato sérico haya disminuido por debajo a 1x10⁻⁷ mol/Lt (100 nmol/Lt), recibiendo un total de 12 ciclos, cuatro durante la quimioterapia de inducción (semanas 3, 4, 8 y 9) y 8 ciclos durante la quimioterapia de mantenimiento (semanas 15, 16, 20, 21, 25, 26, 30 y 31). Cabe mencionar que para mantener la dosis-intensidad de doxorubicina, el protocolo de quimioterapia del ensayo especificó que de haber un retraso mayor de una semana entre la primera y segunda administración de cada par de administraciones de metotrexato, se omitiera la segunda administración.

Los pacientes en el Régimen B recibieron ifosfamida en vez de cisplatino durante la quimioterapia de inducción, en dosis de 1.8 g/m²/día (con uroprotección con mesna) durante 5 días, resultando en una dosis total de 9 g/m² administrada en las semanas 0 y 5. Durante la quimioterapia de mantenimiento, los pacientes recibieron tres ciclos más de ifosfamida (dosis total de 9 g/m²) a las semanas 17, 27 y 35. Los cuatro primeros cursos de ifosfamida fueron administrados conjuntamente con doxorubicina. Cisplatino (120 mg/m²) fue administrado cuatro veces durante la quimioterapia de mantenimiento en las semanas 12, 22, 32 y 38, administrándose en dos primeros cursos conjuntamente con doxorubicina. Doxorubicina y metotrexato fueron administrados en las mismas dosis y semanas que el régimen A. Las dosis totales de cisplatino (480 mg/m²), doxorubicina (450 mg/m²) y metotrexato (144 g/m²) fueron las mismas en los dos brazos (Régimen A y B) del ensayo.

Respecto a la administración de mifamurtida, ésta fue administrada en dosis de 2 mg/m² a partir de la semana 12, posterior a la resección del tumor primario, dos veces por semana durante 12 semanas y luego semanalmente durante 24 semanas adicionales a partir de la semana 24. Si los pacientes no mostraban signos de actividad biológica (definido como fiebre, escalofríos o incremento de la proteína C reactiva) durante la primera dosis, la segunda dosis de mifamurtida se escaló a 2 mg/m² más una dosis adicional de 1 mg; de no registrarse ningún signo de actividad biológica posterior a este primer escalamiento, se realizó un segundo y último escalamiento para la tercera dosis de mifamurtida, siendo 2 mg/m² más una dosis adicional de 2 mg (dosis máxima). Las dosis subsiguientes de mifamurtida administradas fueron la dosis que provocó signos de actividad biológica o la

dosis máxima. No se permitieron tener pre-medicaciones iniciales, mas solo se monitorizaron los pacientes para detectar signos de actividad biológica. A partir de la cuarta dosis de mifamurtida se permitió la pre-medicación de los pacientes con acetaminofeno o difenhidramina para prevenir fiebres o escalofríos. En general, el ensayo no permitió la administración de corticosteroides durante la administración de mifamurtida dado que, presuntivamente, podrían inhibir su actividad de reclutamiento de células efectores.

Cabe mencionar que durante el tercer año de enrolamiento (junio 1995) el fabricante de filtros a través de los cuales se administraba la mifamurtida dejaron de ser proporcionados, razón por la cual el inicio de tratamiento con mifamurtida de nuevos pacientes asignados a recibir el agente enrolados durante ese periodo (n=118) tuvieron un retraso en la recepción del compuesto, hasta que los filtros estuvieran disponibles (enero 1996). Esta población fue designada como una cohorte de incumplimiento. En respuesta a este percance, el ensayo incrementó en enrolamiento de pacientes hasta que el número de pacientes enrolados alcanzara el número establecido en el cálculo de potencia *a priori*, incluso permitiendo la exclusión de esta cohorte durante el análisis de los resultados.

Meyers et al. 2005 – “Osteosarcoma: A randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate” (49)

El objetivo del estudio fue determinar, en pacientes recién diagnosticados con OS no metastásico resecable, el efecto de la adición de i) ifosfamida a la quimioterapia MAP (MAP vs. MAPI) y/o ii) el efecto de administrar o no mifamirtuda a la quimioterapia (contexto de adyuvancia) con respecto a la SLE. El análisis del ensayo clínico utilizó data desde el enrolamiento de pacientes (noviembre de 1993) hasta abril de 2003.

De los 793 pacientes enrolados en el ensayo INT-0133, 16 fueron consideradas inelegibles; de los 777 pacientes elegibles, 100 fueron diagnosticados con OS metastásico. De tal manera, 677 pacientes sin metástasis y con tumores resecables fueron evaluados y asignados a cuatro regímenes de tratamiento (Regímenes A-, A+, B- y B+) utilizando un diseño factorial 2 x 2 que asume ausencia de interacción entre los objetivos del ensayo. La observación de una interacción cualitativa (i.e., cuando la adición de X revierte la dirección del efecto original de Y) entre la mifamurtida y el régimen quimioterapéutico (MAP vs. MAPI) no permitió realizar el análisis factorial definida *a priori*, por lo cual los resultados del estudio tuvieron que ser analizados como un ensayo de cuatro brazos, proporcionando resultados de SLE de acuerdo a la asignación de tratamiento. Cabe mencionar que el estudio no fue diseñado para analizar resultados de cuatro brazos con la potencia adecuada.

Sobrevida global:

No se evaluó

Sobrevida libre de eventos (SLE):

La probabilidad de SLE fue de 70 % a los 3 años y 63 % a los 5 años desde su enrolamiento. La probabilidad de SLE a los tres y cinco años del diagnóstico de los pacientes tratados con el brazo estándar, Régimen A- (MAP), fue de 71 % y 64 % respectivamente; con el Régimen A+ (MAP + mifamurtida) fue de 68% y 63% respectivamente; con el Régimen B- (MAPI) fue de 61 % y 56 % respectivamente; y con el Régimen B+ (MAPI + mifamurtida) fue de 78 % y 72 % respectivamente. El riesgo relativo (RR) (reportado por los autores sin especificar el tiempo evaluado, por lo cual debería en realidad ser riesgo inmediato, *hazard ratio*) de eventos de los pacientes que recibieron el tratamiento estándar más ifosfamida (Régimen B-) en comparación a tratamiento estándar solo (MAP) fue de 1.3 (IC 95 %: 0.93 – 1.9; p=0.12), mientras que la adición de ifosfamida y mifamurtida (Régimen B+) en comparación de tratamiento estándar solo (MAP) fue de 0.78 (IC 95 %: 0.54 – 1.2; p=0.22) en ambos casos no hubo una diferencia estadísticamente significativa. El RR de los pacientes que recibieron mifamurtida con el tratamiento estándar (Régimen A+) fue de 1.0 (IC 95 %: 0.71 – 1.5; p=0.88).

Respuesta objetiva:

No se evaluó

Calidad de vida:

No se evaluó

Eventos adversos:

El 34 % (230/677) de los pacientes tuvieron eventos adversos, siendo los más comunes: escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos, mialgia, cefalea, taquicardia, e hipo e hipertensión, generalmente de naturaleza leve a moderada. El 1 % (7/677) de los pacientes murieron sin evidencia de progresión de la enfermedad, de los cuales tres fueron tratados con el Régimen A+ (MAP con mifamurtida), dos con el Régimen B+ (MAPI con mifamurtida), y dos con el Régimen B- (MAPI sin mifamurtida). El 1.6 % (11/677) de los pacientes desarrollaron neoplasias linfáticas secundarias, de los cuales dos recibieron el Régimen B-, uno el Régimen A-, uno el Régimen A+, y uno el Régimen B+. Ni la muerte como primer evento, ni las neoplasias malignas secundarias estuvieron asociadas a algún régimen de tratamiento específico. La mediana de seguimiento de los pacientes sin eventos adversos fue de 4.8 años.

Meyers et al. 2008 – “Osteosarcoma: The addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival – A report from the Children’s Oncology Group” (41)

Los objetivos del estudio fueron i) comparar la quimioterapia MAP con la quimioterapia MAPI para el tratamiento de osteosarcoma (OS) (quimioterapia: Regímenes A- y A+ vs. Regímenes B- y B+) y ii) determinar si la adición de mifamurtida a la quimioterapia (mifamurtida: Regímenes A- y B- vs. Regímenes A+ y B+) mejora la SLE y la SG en pacientes recién diagnosticados con OS no metastásico resecable. El análisis del ensayo clínico utilizó data desde el enrolamiento de pacientes (noviembre de 1993) hasta agosto de 2005.

De los 793 pacientes enrolados en el ensayo INT-0133, 16 fueron consideradas inelegibles; de los 777 pacientes elegibles, 91 fueron diagnosticados con OS metastásico y 24 fueron diagnosticados con OS con tumores primarios no resecables. De tal manera, 662 pacientes sin metástasis y con tumores resecables fueron evaluados y asignados a cuatro regímenes de tratamiento (Regímenes A-, A+, B- y B+) utilizando un diseño factorial 2 x 2 que asume ausencia de interacción entre los dos objetivos del ensayo. Por medio de un análisis de regresión de *hazard* proporcionales, se evaluó la existencia de interacción entre la quimioterapia y la mifamurtida, observando un valor de significancia que rechaza la hipótesis de interacción para la supervivencia libre de eventos (SLE, $p = 0.102$) y supervivencia global (SG, $p = 0.60$), siendo el punto de corte para evaluar interacción $p < 0.1$. De tal manera, los resultados del estudio se analizaron siguiendo la estrategia de análisis marginal definida *a priori*.

Sobrevida global (SG):

La probabilidad de SG de los pacientes del ensayo clínico, evaluados a los 4 y 6 años desde su enrolamiento, fue de 81 % y 74 %, respectivamente. Respecto a las probabilidades de SG a los 4 y 6 años, los pacientes tratados con el régimen MAP (Regímenes A- y A+) fue 80 % y 73 % respectivamente, mientras que para los pacientes tratados con el régimen MAPI (Regímenes B- y B+) fue 82 % y 75 % respectivamente, independientemente de la adición o no mifamurtida. Por otro lado, la probabilidad de SG a los 4 y 6 años de los pacientes que recibieron mifamurtida como parte de su tratamiento quimioterapéutico adyuvante (Regímenes A+ y B+) fue de 84 % y 78 % respectivamente, mientras que para los pacientes que no recibieron mifamurtida adyuvante (Regímenes A- y B-) fue de 78 % y 70 % respectivamente, independientemente del régimen de quimioterapia recibido. La diferencia de probabilidad de SG a los 6 años entre los pacientes que recibieron mifamurtida (78 %) vs. los que no (70 %) fue significativa ($p=0.03$). El riesgo inmediato de muerte (*hazard ratio* de la SG) de los pacientes que recibieron mifamurtida con quimioterapia adyuvante

(independientemente del tipo de la quimioterapia MAP o MAPI) fue de 0.71 (IC 95 %, 0.52 – 0.96, valor p no reportado).

Sobrevida libre de eventos (SLE):

La probabilidad de SLE de los pacientes del ensayo clínico, evaluados a los 4 y 6 años desde su enrolamiento, fue de 66 % y 64 % respectivamente. La probabilidad de SLE a los 4 y 6 años de los pacientes tratados con el régimen estándar MAP (Regímenes A- y A+) fue 65 % y 63 % respectivamente, mientras que para los pacientes tratados con el régimen MAPI (Regímenes B- y B+) fue 67 % y 64 % respectivamente, independientemente de la adición o no mifamurtida. Por otro lado, la probabilidad de SLE a los 4 y 6 años de los pacientes que recibieron mifamurtida como parte de su tratamiento quimioterapéutico adyuvante (Regímenes A+ y B+) fue de 69 % y 67 % respectivamente, mientras que en los pacientes que no recibieron mifamurtida adyuvante (Regímenes A- y B-) fue de 63 % y 61 % respectivamente, independientemente del régimen de quimioterapia recibido. La diferencia de probabilidad de SLE a los 6 años entre los pacientes que recibieron mifamurtida (67 %) vs. los que no (61 %) no fue significativa ($p=0.08$). El riesgo inmediato de eventos (*hazard ratio* de la SLE) de los pacientes que recibieron mifamurtida con quimioterapia adyuvante (independientemente del tipo de la quimioterapia MAP o MAPI) fue de 0.80 (IC 95 %, 0.62 – 1.0, valor p no reportado).

Respuesta objetiva:

No se evaluó

Calidad de vida:

No se evaluó

Eventos adversos:

El 36 % (240/662) de los pacientes tuvieron eventos adversos. El 33 % (217/662) de los pacientes tuvieron una recurrencia de la enfermedad. El 2 % (13/662) de los pacientes desarrollaron neoplasias malignas secundarias. El 1.5 % (10/662) de los pacientes murieron sin evidencia de progresión de la enfermedad, siendo las causas de muerte: resultado de complicaciones infecciosas (n=4), accidente automovilístico (n=2), complicación operativa después de la cirugía de recesión del tumor (n=1), herida de bala (n=1), sobredosis de droga ilegal auto-administrada (n=1), y causa indeterminada (n=1). Ni la muerte como primer evento, ni neoplasias malignas secundarias estuvieron asociadas a algún brazo de tratamiento específico. La mediana de seguimiento de los pacientes sin eventos adversos fue de 7.7 años.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible hasta setiembre de 2017 en relación al uso de mifamurtida como tratamiento de pacientes con osteosarcoma (OS) osteoblástico no metastásico sin tratamiento sistémico previo, en el contexto de adyuvancia con quimioterapia MAPI. Así, se identificaron cuatro GPC en relación al tratamiento para osteosarcoma y dos ETS para mifamurtida. Además, se identificaron dos artículos referentes al único ensayo clínico existente que evalúa mifamurtida como parte del tratamiento quimioterapéutico de OS, en relación a su eficacia y seguridad, los cuales han sido incluidos en el presente dictamen para dejar evidencia de los resultados de dicho ensayo.

Según las cuatro GPC consultadas para pacientes con OS no metastásico resecable, referente al uso de mifamurtida como parte del régimen quimioterapéutico MAPI, tres hacen mención al uso de mifamurtida en un contexto de adyuvancia (post-operatorio) y una no se pronuncia al respecto, dado que el compuesto no tiene licencia en el país de publicación de la guía (no tiene licencia por parte de la FDA). Si bien tres GPC hacen mención al uso de mifamurtida, éstas brindan indicaciones discordantes a pesar de basarse en el único ensayo clínico existente (INT-0133) y el mismo artículo que reporta sus hallazgos (Meyers et al., 2008): i) SEOM recomienda su uso como parte de la quimioterapia adyuvante acorde al protocolo único ensayo clínico existente a la fecha (INT-0133); ii) SCAN reporta que el efecto de la adición de la mifamurtida a la quimioterapia multiagente estándar aún es poco claro, logrando reducir significativamente la sobrevida global mas no la sobrevida libre de eventos; y iii) ESMO reporta que, que a pesar de los resultados observados en el ensayo INT-0133 por los cuales el uso del compuesto ha sido aprobado en Europa en pacientes menores de 30 años con OS localizado y completamente resecado, no existe un consenso en la “Comunidad de Sarcomas” sobre el uso de mifamurtida dada las debilidades del único ensayo clínico existente.

En relación a las dos ETS evaluadas, NICE recomienda el uso de mifamurtida para el tratamiento quimioterapéutico adyuvante de pacientes con OS no metastásico resecable basándose en resultados del ensayo INT-0113 y en la opinión de expertos, considerando ésta sea ofrecida a un descuento sobre el costo del esquema de tratamiento del paciente, descuento de carácter confidencial. Por otro lado, la ETS de NCCN no emite recomendación alguna sobre el uso de mifamurtida, más únicamente brinda un resumen de la evidencia existente respecto a su uso en pacientes con OS no metastásico resecable. Dicha ETS describe los resultados de tres fuentes distintas, resultados que difieren respecto al uso de mifamurtida para el tratamiento de OS y que además muestran evidentes conflictos de interés en dos de las tres fuentes utilizadas.

En relación al ECA INT-0133, este es la evidencia central en el cual se basan las recomendaciones de las guías y evaluaciones de las ETSs. Así, dicho ensayo evaluó la administración de mifamurtida al esquema de quimioterapia MAP, y MAPI en un contexto de adyuvancia (post-operatorio). Los objetivos principales del ECA fueron: i) evaluar la contribución de ifosfamida (i.e., sobrevida libre de eventos) administrado en combinación con el régimen quimioterapéutico MAP y ii) evaluar la contribución de mifamurtida (i.e., sobrevida libre de eventos) administrado en combinación con regímenes quimioterapéuticos, siguiendo un diseño factorial de 2 x 2 de dos brazos quimioterapéuticos: Brazo A, tratado con MAP, y Brazo B, tratado con MAPI. Adicionalmente, ambos brazos se dividen en cuatro regímenes dependiendo de la adición o no de mifamurtida, siendo: Régimen A- (MAP sin mifamurtida y considerado régimen estándar), Régimen A+ (MAP con mifamurtida), Régimen B- (MAPI sin mifamurtida), y Régimen B+ (MAPI con mifamurtida). Los participantes fueron asignados al azar en el momento del registro a uno de los cuatro brazos; los pacientes asignados a los regímenes A+ y B+ no recibieron mifamurtida si no hasta haber sido sometidos a la cirugía de resección del tumor primario, es decir en contexto de adyuvancia. Es de notar que los resultados de los desenlaces evaluados tanto la SLE como la SG, utilizaron como comparador el régimen considerado como estándar al momento MAP. Con lo cual, este ensayo no permite evaluar el efecto neto de la adición de mifamurtida a MAPI, ya que al ser comparada con MAP, también se estaría observando el efecto de ifosfamida.

Adicionalmente, entre otra de las limitaciones que tiene el ECA INT-0133, tal como se menciona en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 048-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017, se encuentra la falta de “ciego”. El diseño de etiqueta abierta o falta de ciego incrementan el riesgo de sesgo por detección (i.e., cuando el investigador sabe a qué grupo se ha asignado cada participante e influye sobre la identificación de eventos) y sesgo de desempeño (i.e., cuando el paciente sabe a qué grupo se le ha asignado e influye sobre la manera en que se procede con cada grupo). Asimismo, el diseño del estudio para la evaluación de mifamurtida es defectuoso. La administración de mifamurtida no se inició hasta la fase post-operatoria de mantenimiento con un “retraso” aproximado de tres meses (Regímenes A+ y B+). De tal manera, durante este periodo, pacientes pudieron experimentar eventos no atribuibles a la asignación del régimen de tratamiento, lo cual –por el diseño propio del estudio– podría inducir un desequilibrio de eventos pre-operatorios entre los grupos que fueron asignados a recibir mifamurtida (Regímenes A+ y B+) vs. los que no (Regímenes A- y B-). Los artículos de Meyeres et al., no brindan información al respecto. Por otro lado, el análisis del ensayo clínico INT-0133 realizado por la FDA hace alusión a un posible sesgo de selección entre los grupos que recibieron tratamiento quimioterapéutico sin mifamurtida vs. con mifamurtida (50). Dicho análisis describe la existencia de paciente que no entraron a la fase post-operatoria de mantenimiento debido a la ocurrencia de eventos no atribuibles a la asignación del régimen

de tratamiento, y reporta que el número estos eventos no estuvieron balanceados entre los grupos que fueron asignados a recibir mifamurtida (Regímenes A+ y B+) vs. los grupos que no fueron asignados (Regímenes A- y B-), con lo cual pudo haber un desbalance entre los grupos que recibieron mifamurtida y los que no en relación a la condición del paciente y /o el pronóstico de la enfermedad.

El artículo de Meyers et al., 2005 mostró que la adición de ifosfamida al esquema de quimioterapia MAP no mejoró la SLE. Por otro lado, se reportó que la adición de mifamurtida a la quimioterapia adyuvante (post-operatoria) MAPI incrementó la proporción puntual de SLE a los 3 y 5 años de 61 % y 56 % (Régimen B-: MAPI) a 78 % y 72 % (Régimen B+: MAPI + mifamurtida), respectivamente. Sin embargo, no se observó una disminución estadísticamente significativa con respecto al riesgo inmediato de eventos para MAPI (HR: 1.3; IC 95 %: 0.93 – 1.9; p=0.12), ni para mifamurtida más MAPI (HR: 0.78; IC 95 %: 0.54 – 1.2; p=0.22), en comparación a MAP. Además, es de notar que el estudio no pudo analizarse acorde al diseño factorial originalmente previsto, debido a que se observó la presencia de una interacción entre la mifamurtida y el régimen quimioterapéutico, resultando en diferencias cualitativas de la SLE. Dicha interacción no permite la agrupación de resultados entre los dos brazos (Brazo A vs. B) del ensayo para estimar el efecto de cada droga (análisis marginal de efecto), tal como inicialmente estuvo contemplado. De tal manera, el ensayo realizó estimaciones individuales de SLE para cada régimen de quimioterapia (de acuerdo a las asignaciones de tratamiento, siendo A-, A+, B- y B+), el cual no es un procedimiento válido dada la falta de poder estadístico para realizar comparaciones individuales.

El artículo de Meyers et al., 2008 mostró que la adición de mifamurtida a la quimioterapia adyuvante (independientemente del tipo de la quimioterapia MAP o MAPI) resultó en un SG (*hazard ratio*, 0.71; IC 95 %, 0.52 – 0.96, valor p no reportado), y un SLE (*hazard ratio*, 0.80; IC 95 %, 0.62 – 1.0 valor p no reportado). En ambos casos no se reporta el valor p, y el intervalo superior del HR calculado para la SG es marginal al valor nulo de significancia estadística (1.0) y del SLE incluye al valor nulo (1.0). Es de notar que el análisis de sobrevida lo realizan juntando ambas quimioterapias (MAPI con MAP) y lo comparan en relación a la adición o no de mifamurtida. Deciden unir ambos regímenes de quimioterapia debido a que no encuentran diferencia en la sobrevida entre ambas, si bien la prueba estadística realizada rechazó la existencia de interacción entre la quimioterapia recibida y la mifamurtida en la SLE, permitiendo realizar el análisis factorial originalmente contemplado, el valor de significancia obtenido para dicha prueba ($p = 0.102$) estuvo cercano al punto de corte de significancia utilizado para definir una interacción ($p < 0.1$). Es más, al comparar la probabilidad SLE a los 4 y 6 años entre los Regímenes A (quimioterapia MAP) y B (quimioterapia MAPI) se puede observar un cambio de la direccionalidad del

efecto inicial sin mifamurtida vs. con mifamurtida, sugiriendo la existencia de una interacción cualitativa, el cual invalida el análisis marginal de efectos realizado en el presente ensayo.

Adicionalmente, se observó en un reporte de la FDA sobre la ECA INT-0133 que el ensayo clínico no incluye la SG como parte de sus objetivos primarios, ni plan estadístico pre-especificado (50), razón por la cual no se puede evaluar si el ensayo tuvo el poder estadístico necesario para observar diferencias significativas en la SG con la adición de mifamurtida a la quimioterapia (independientemente del tipo de la quimioterapia MAP o MAPI). Por tanto, no se puede interpretar el efecto observado de la adición de mifamurtida a la quimioterapia adyuvante sobre la SG en pacientes con OS no metastásico resecable (*hazard ratio*, 0.71; IC 95 %, 0.52 – 0.96, valor p no reportado). Asimismo, el estudio no brinda información sobre el seguimiento de los pacientes (i.e., cuál fue el porcentaje de pacientes perdidos en el seguimiento y si este fue equitativo o no entre los regímenes del ensayo clínico) para determinar si el análisis de SG fue adecuado o no.

En relación a eventos adversos ambos artículos reportaron que ni la muerte como primer evento, ni las neoplasias malignas secundarias estuvieron asociadas a algún régimen de tratamiento específico. Sin embargo, no se ha identificado una evaluación de la calidad de vida, el cual es un desenlace clínico de relevancia para el paciente, con lo cual no se tiene claro el impacto que podría tener la adición de mifamurtida sobre la calidad de vida de los pacientes.

En resumen, el único ensayo clínico existente que evalúa el efecto de la mifamurtida en pacientes con OS, y en el cual se basa toda la evidencia identificada, tiene serias limitaciones, las cuales no permiten estimar el efecto neto de la adición de mifamurtida al régimen quimioterapéutico adyuvante MAPI. Así, no existen argumentos técnicos que permitan sustentar que la adición de mifamurtida al actual régimen quimioterapéutico empleado actualmente en la institución (i.e., MAPI) suponga un beneficio adicional.

VI. CONCLUSIONES

- En el presente dictamen evaluó la mejor evidencia disponible hasta la actualidad en relación al uso de mifamurtida como tratamiento de pacientes con OS osteoblástico no metastásico sin tratamiento sistémico previo, en el contexto de adyuvancia con quimioterapia MAPI (metotrexato, doxorubicina, cisplatino e ifosfamida).
- Tres de cuatro GPC evaluadas hacen mención al uso de mifamurtida, sin embargo, éstas brindan indicaciones discordantes a pesar de basarse en el único ensayo clínico existente (INT-0133) y el mismo artículo que reporta sus hallazgos (Meyers et al., 2008). Es de notar que, de esas tres guías, dos mencionan que el efecto de mifamurtida es poco claro y que aún no existe un consenso dentro de la comunidad de sarcomas debido a las debilidades del único ensayo clínico existente a la fecha. Adicionalmente, en relación a las dos ETS evaluadas, NICE recomienda el uso de mifamurtida para el tratamiento quimioterapéutico adyuvante de pacientes con OS no metastásico resecable basándose en resultados del ensayo (INT-0113) y en la opinión de expertos, luego de llegar al acuerdo de un descuento confidencial en relación al costo del medicamento. Por otro lado, la NCCN no emite recomendación alguna sobre su uso, brindando únicamente un resumen de la evidencia existente.
- El único ensayo clínico que evalúa el uso de mifamurtida dentro del régimen quimioterapéutico MAPI en un contexto adyuvante, reporta que no existe una diferencia estadísticamente significativa en entre mifamurtida más MAPI en relación a MAP solo con respecto a la sobrevida libre de eventos (HR 0.78, IC 95 %: 0.54 – 1.2; $p=0.22$). Es de notar que las comparaciones se hicieron en relación al régimen estándar MAP y no MAPI, con lo cual no se podría determinar el efecto neto de la adición de mifamurtida a MAPI, sino de mifamurtida e ifosfamida a MAP. En relación a la sobrevida global no se presenta el valor p y se observa que el límite superior del intervalo de confianza es marginal al valor nulo de significancia (HR 0.71; IC 95 %, 0.52 – 0.96). Adicionalmente se observa i) interacción entre mifamurtida y quimioterapia, afectando el análisis marginal del ensayo, ii) falta de poder estadístico SIG para comparar individualmente los cuatro regímenes quimioterapéuticos evaluados, y iii) la aparente falta de poder estadístico para evaluar el efecto de la adición de mifamurtida a los regímenes quimioterapéuticos en relación a la sobrevida global. Así, el único ensayo clínico que evalúa el efecto de la mifamurtida en pacientes con OS tienen serias limitaciones, las cuales no permiten estimar si existe un real beneficio de la adición de mifamurtida al régimen quimioterapéutico adyuvante.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI no aprueba el uso de mifamurtida como parte del esquema terapéutico de quimioterapia adyuvante

MAPI para el tratamiento de pacientes con OS osteoblástico no metastásico sin tratamiento sistémico previo.

VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda utilizar el régimen quimioterapéutico MAP (metotrexato, doxorubicina, cisplatino) o MAPI (metotrexato, doxorubicina, cisplatino e ifosfamida), los cuales se encuentran incluidos dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud y que a su vez son recomendados como alternativas de tratamiento en las guías de práctica clínica internacionales.

Los médicos especialistas, de identificar otras alternativas existentes a ser empleadas en casos similares como éstos, pueden enviar sus propuestas para ser evaluadas por el IETSI bajo el contexto de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res.* 2009;152:3–13.
2. Campanacci M. *Bone and Soft Tissue Tumors: Clinical Features, Imaging, Pathology and Treatment.* 2nd ed. Wien, Austria: Springer-Verlag; 1999.
3. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons. *Int J Cancer.* 2009 Jul 1;125(1):229–34.
4. Sergi C, Zwerschke W. Osteogenic sarcoma (osteosarcoma) in the elderly: tumor delineation and predisposing conditions. *Exp Gerontol.* 2008 Dec;43(12):1039–43.
5. Osasan S, Zhang M, Shen F, Paul PJ, Persad S, Sergi C. Osteogenic Sarcoma: A 21st Century Review. *Anticancer Res.* 2016 Sep;36(9):4391–8.
6. Fuchs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 2002 Apr;(397):40–52.
7. Finkel MP, Reilly CA, Biskis BO. Pathogenesis of radiation and virus-induced bone tumors. *Recent Results Cancer Res.* 1976;(54):92–103.
8. Morrow JJ, Khanna C. Osteosarcoma Genetics and Epigenetics: Emerging Biology and Candidate Therapies. *Crit Rev Oncog.* 2015;20(3–4):173–97.
9. Papagelopoulos PJ, Galanis EC, Vlastou C, Nikiforidis PA, Vlamis JA, Boscainos PJ, et al. Current concepts in the evaluation and treatment of osteosarcoma. *Orthopedics.* 2000 Aug;23(8):858-67; quiz 868-9.
10. Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao LA, Ranalletta M. Partial epiphyseal preservation and intercalary allograft reconstruction in high-grade metaphyseal osteosarcoma of the knee. *J Bone Jt Surg Am.* 2004 Dec;86–a(12):2686–93.
11. Jaffe N. Recent advances in the chemotherapy of metastatic osteogenic sarcoma. *Cancer.* 1972 Dec;30(6):1627–31.
12. Rosen G. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma: a ten year experience. *Orthopedics.* 1985 May;8(5):659–64.
13. Winkler K, Beron G, Dellling G, Heise U, Kabisch H, Purfurst C, et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J Clin Oncol.* 1988 Feb;6(2):329–37.
14. Bramwell VH, Burgers M, Sneath R, Souhami R, van Oosterom AT, Voute PA, et al. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable

- osteosarcoma of limbs in children and young adults: the first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol.* 1992 Oct;10(10):1579–91.
15. Meyers PA, Heller G, Healey J, Huvos A, Lane J, Marcove R, et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol.* 1992 Jan;10(1):5–15.
 16. Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, Krailo MD, Makley JT, Yunis EJ, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1997 Jan;15(1):76–84.
 17. Fuchs N, Bielack SS, Epler D, Bieling P, Delling G, Korholz D, et al. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol.* 1998 Aug;9(8):893–9.
 18. Saeter G, Wiebe T, Wiklund T, Monge O, Wahlqvist Y, Engstrom K, et al. Chemotherapy in osteosarcoma. The Scandinavian Sarcoma Group experience. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1999 Jun;285:74–82.
 19. Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, Longhi A, Mercuri M, Capanna R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: long-term results of the Rizzoli's 4th protocol. *Eur J Cancer.* 2001 Nov;37(16):2030–9.
 20. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol.* 2002 Feb 1;20(3):776–90.
 21. Carter SR, Grimer RJ, Sneath RS, Matthews HR. Results of thoracotomy in osteogenic sarcoma with pulmonary metastases. *Thorax.* 1991 Oct;46(10):727–31.
 22. Saeter G, Hoie J, Stenwig AE, Johansson AK, Hannisdal E, Solheim OP. Systemic relapse of patients with osteogenic sarcoma. Prognostic factors for long term survival. *Cancer.* 1995 Mar 1;75(5):1084–93.
 23. Beattie EJ, Harvey JC, Marcove R, Martini N. Results of multiple pulmonary resections for metastatic osteogenic sarcoma after two decades. *J Surg Oncol.* 1991 Mar;46(3):154–5.
 24. Snyder CL, Saltzman DA, Ferrell KL, Thompson RC, Leonard AS. A new approach to the resection of pulmonary osteosarcoma metastases. Results of aggressive metastasectomy. *Clin Orthop Relat Res.* 1991 Sep;(270):247–53.
 25. Heij HA, Vos A, de Kraker J, Voute PA. Prognostic factors in surgery for pulmonary metastases in children. *Surgery.* 1994 Jun;115(6):687–93.

26. Thompson RC, Cheng EY, Clohisy DR, Perentesis J, Manivel C, Le CT. Results of treatment for metastatic osteosarcoma with neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Clin Orthop Relat Res.* 2002 Apr;(397):240–7.
27. Ochs JJ, Freeman AI, Douglass HO, Higby DS, Mindell ER, Sinks LF. cis-Dichlorodiammineplatinum (II) in advanced osteogenic sarcoma. *Cancer Treat Rep.* 1978 Feb;62(2):239–45.
28. Baum ES, Gaynon P, Greenberg L, Krivit W, Hammond D. Phase II study of cis-dichlorodiammineplatinum(II) in childhood osteosarcoma: Children's Cancer Study Group Report. *Cancer Treat Rep.* 1979 Oct;63(9–10):1621–7.
29. Pratt CB, Roberts D, Shanks EC, Warmath EL. Clinical trials and pharmacokinetics of intermittent high-dose methotrexate-"leucovorin rescue" for children with malignant tumors. *Cancer Res.* 1974 Dec;34(12):3326–31.
30. Cores EP, Holland JF, Wang JJ, Sinks LF. Doxorubicin in disseminated osteosarcoma. *Jama.* 1972 Sep 4;221(10):1132–8.
31. Harris MB, Cantor AB, Goorin AM, Shochat SJ, Ayala AG, Ferguson WS, et al. Treatment of osteosarcoma with ifosfamide: comparison of response in pediatric patients with recurrent disease versus patients previously untreated: a Pediatric Oncology Group study. *Med Pediatr Oncol.* 1995 Feb;24(2):87–92.
32. Harris MB, Gieser P, Goorin AM, Ayala A, Shochat SJ, Ferguson WS, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1998 Nov;16(11):3641–8.
33. Chou A, Merola P, Wexler L, Gorlick R, Vyas Y, Healey J, et al. Treatment of osteosarcoma at first recurrence after contemporary therapy: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer.* 2005;104(10):2214–21.
34. Bacci G, Briccoli A, Rocca M, Ferrari S, Donati D, Longhi A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and a high dose of methotrexate and ifosfamide. *Ann Oncol.* 2003 Jul;14(7):1126–34.
35. EsSalud. Información Médica [Internet]. [cited 2017 Sep 14]. Available from: <http://www.essalud.gob.pe/informacion-medica/>
36. Pubchem. Mifamurtide hydrate [Internet]. [cited 2017 Sep 14]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/72734343>
37. European Medicines Agency (EMA). Mepact [Internet]. [cited 2017 Sep 14]. Available from:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000802/human_med_000899.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

38. Takeda Oncology. Mepact (mifamurtide) [Internet]. [cited 2017 Sep 14]. Available from: <http://www.takedaoncology.com/medicines/mepact>
39. DIGEMID. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos [Internet]. Available from: [http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=EE04393%20%20%20%20&rubro=ESPECIALIDAD%20FARMACEUTICA%20%20%20%20&varx=](http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=EE04393%20%20%20&rubro=ESPECIALIDAD%20FARMACEUTICA%20%20%20%20&varx=)
40. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Mifamurtide for the treatment of osteosarcoma - Technology Appraisal Guidance. 2011.
41. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 1;26(4):633–8.
42. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Bone Cancer. 2016.
43. European Society for Medical Oncology (ESMO). Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25(Suppl 3):iii113-23.
44. Goorin AM, Schwartzenuber DJ, Devidas M, Gebhardt MC, Ayala AG, Harris MB, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol.* 2003 Apr 15;21(8):1574–80.
45. Redondo A, Cruz J, Lopez-Pousa A, Baron F. SEOM clinical guidelines for the treatment of osteosarcoma in adults-2013. *Clin Transl Oncol.* 2013 Dec;15(12):1037–43.
46. Quek R, Farid M, Chan LP, Kuok FCC, Foo LSS, Lee VKM, et al. Singapore Cancer Network (SCAN) Guidelines for the Initial Evaluation, Diagnosis, and Management of Extremity Soft Tissue Sarcoma and Osteosarcoma. *Ann Acad Med Singap.* 2015 Oct;44(10):474–83.
47. NHSC. Liposomal muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine (Mepact) for osteosarcoma: horizon scanning technology briefing [Internet]. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC)\; 2006 p. 5. Available from: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32007000150>
48. 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.

49. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, Kleinerman ES, Betcher D, Bernstein ML, et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol.* 2005 Mar 20;23(9):2004–11.
50. FDA. Mifamurtide (muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine, MTP-PE) - INT 0133 Cooperative Group Protocol Immuno-Designed Molecules, Inc (IDM Pharma, Inc.) [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2007 May [cited 2017 Sep 14]. Report No.: NDA 022092. Available from: <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4301b1-02-FDA-redacted.pdf>

