



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

17 novembre 2010

MEPACT 4 mg, poudre pour suspension injectable par perfusion (CIP 398331 6)

B/1

IDM PHARMA S.A.S

mifamurtide

Code ATC : L03AX15

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Statut médicament orphelin (21 juin 2004)

Date de l'AMM (européenne centralisée) : 6 mars 2009

Motif de la demande : inscription Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

mifamurtide

1.2. Originalité

Le mifamurtide (muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine, MTP-PE) est un dérivé synthétique du muramyl dipeptide (MDP), le plus petit composant immunostimulateur naturel des parois cellulaires de *Mycobacterium* sp. Son action immunostimulatrice est similaire à celle du MDP naturel avec une demi-vie plasmatique plus longue.

1.3. Indication

« MEPACT est indiqué chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes dans le traitement de l'ostéosarcome non métastatique de haut grade résécable après une exérèse chirurgicale macroscopiquement complète. Il est administré en association avec une polychimiothérapie postopératoire.

La sécurité et l'efficacité ont été évaluées au cours d'études incluant des patients âgés de 2 à 30 ans au moment du diagnostic initial. »

1.4. Posologie

« La dose de mifamurtide recommandée pour l'ensemble des patients est de 2 mg/m² de surface corporelle. Elle doit être administrée en tant que traitement adjuvant après l'exérèse: deux fois par semaine à 3 jours d'intervalle minimum pendant 12 semaines, puis une fois par semaine pendant 24 semaines supplémentaires, soit un total de 48 perfusions en 36 semaines.»

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
L03	Immunomodulateurs
L03A	Immunomodulateurs
L03AX	Autres immunomodulateurs
L03AX15	mifamurtide

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

Néant

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- ADRIPLASTINE (doxorubicine) et ses génériques
- HOLOXAN (ifosfamide)
- CISPLATYL (cisplatine) et ses génériques
- METHOTREXATE BELLON (methotrexate) et ses génériques
- ENDOXAN (cyclophosphamide)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé comporte une étude pivot INT-0133 dont les résultats sont analysés ci-après.

Rappel historique sur l'étude pivot :

L'étude, débutée en 1993 par Ciba-Geigy, a été conduite par le Groupe d'Oncologie de l'Enfant (COG ou Children's Oncology Group) sous la direction de l'Institut National du Cancer (NCI ou National Cancer Institut) aux Etats-Unis. Le COG a, dans la fin des années 90, cessé de porter intérêt à ce produit dont le développement avait été suspendu par Ciba-Geigy suite à la fusion avec Sandoz, puis la cessation d'activité de Jenner Biotherapies qui avait acquis les droits. IDM Pharma ayant racheté les actifs de Jenner Biotherapies en 2003 a analysé les données transmises par le COG et a décidé d'investir pour finaliser cette étude. Les données contenues dans la base détenue par le COG ont été analysées à trois dates : 2003, 2006 et 2007.

3.1. Efficacité

Etude INT-0133^{1, 2}

Etude ouverte randomisée ayant comparé l'association de MEPACT à une chimiothérapie par doxorubicine, cisplatine et méthotrexate, avec ou sans ifosfamide, à cette même chimiothérapie administrée seule, chez des patients atteints d'un sarcome ostéogénique et ayant subi une résection chirurgicale.

L'étude a comporté 3 phases :

- une phase d'induction (thérapie néo-adjuvante³) d'une durée de 10 semaines,
- une phase de traitement chirurgical d'une durée de 2 semaines,
- une phase d'entretien (thérapie adjuvante) d'une durée comprise entre 20 et 36 semaines, selon les traitements administrés.

La thérapie néo-adjuvante était composée de :

Protocole A : doxorubicine, cisplatine et methotrexate

Protocole B : doxorubicine, ifosfamide et methotrexate

Le traitement chirurgical a ensuite été réalisé au cours des 2 semaines suivantes (S10 à S11), pendant lesquelles les patients ne recevaient aucun traitement médicamenteux.

Après l'exérèse chirurgicale de la tumeur, les patients de chaque groupe ont été randomisés en deux groupes chacun (avec ou sans MEPACT) pour être traités par une thérapie adjuvante de 20 à 36 semaines selon les traitements administrés (phase d'entretien) :

Protocole A : (doxorubicine, cisplatine et methotrexate) + MEPACT

Protocole A : (doxorubicine, cisplatine et methotrexate)

Protocole B : (doxorubicine, ifosfamide et methotrexate) + cisplatine + MEPACT

Protocole B : (doxorubicine, ifosfamide et methotrexate) + cisplatine

Pendant cette phase d'entretien, MEPACT a été administré à la posologie de 2 mg/m², (pouvant être augmentée jusqu'à 4 mg/m²) en perfusion deux fois par semaine pendant 12 semaines puis une fois par semaine pendant 24 semaines supplémentaires, soit un total de 48 perfusions réparties sur 36 semaines.

¹ Meyers 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;23:2004-11.

² Meyers 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;26:633-8.

³ Prétraitement avant la chirurgie afin de réduire au maximum la taille de la tumeur

Les principaux critères d'inclusion ont été les suivants :

- patients nouvellement diagnostiqués atteints d'un ostéosarcome malin de haut grade à moins d'un mois depuis la biopsie diagnostique ;
- patients âgés ≤ 30 ans ;
- patients ayant des fonctions organiques (rénales, hépatiques et cardiaques) normales.

Le critère principal était la survie sans maladie^{4 5 6} pour les deux comparaisons de traitement (traitement d'induction par ou sans ifosfamide et traitement adjuvant par ou sans MEPACT). La survie sans maladie était définie comme le délai entre la randomisation et la survenue d'une rechute ou un décès quelle qu'en soit la cause.

La survie globale était un critère secondaire. Elle était définie comme le délai entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause.

Résultats :

Au total, 793 patients ont été recrutés et traités dans l'étude, dont 115 patients présentant une maladie métastatique (n=91) ou une tumeur non-résécable (n=24).

Les 678 patients présentant une maladie résécable et non-métastatique, dont 338 traités par MEPACT, ont été inclus dans l'analyse de l'efficacité.

L'âge des patients était compris entre 1,4 et 30,6 ans. Le site tumoral primitif était principalement le fémur (54%) ou le tibia (24,8%). L'ostéosarcome de haut grade a représenté près de la moitié des cas (47,5%).

Tableau 1 : Répartition des patients en fonction du grade de l'ostéosarcome

Tumeur viable	Grades I/II	Grades III/IV	Non rapporté*	Total
Protocole	Haut grade	Bas grade		
MEPACT	166 (49%)	124 (37%)	48 (14%)	338 (100%)
Sans MEPACT	156 (46%)	139 (41%)	45 (13%)	340 (100%)
Total	322	263	93	678
* Inclut les patients dont la maladie a progressé avant la chirurgie ou pour lesquels les données étaient indisponibles				

Grade I : plus de 50% de cellules cancéreuses vivantes ; Grade II : 5 à 50% des cellules cancéreuses vivantes ; Grade III : 0 à 5% des cellules cancéreuses vivantes ; Grade IV : 0% de cellule cancéreuse vivante

Trois analyses ont été réalisées :

- en 2003 avec une durée médiane de suivi de 4,8 ans,
- en 2006 avec une médiane de suivi de 7,7 ans,
- et en 2007 avec une médiane de suivi de 7,9 ans.

⁴ page 30 de l'EPAR

⁵ page 48 du rapport initial de l'étude (Study report PINT 0133 Pivotal)

⁶ page 62 du protocole d'étude intégrant tous les amendements (COG INT-0133 Protcol with amendments)

Tableau 2 : Résultats sur la survie sans maladie (bases 2003, 2006 et 2007)

Traitement	Données 2003				Données 2006				Données 2007			
	Nb de patients (événements)	p	RR	IC 95%	Nb de patients (événements)	p	RR	IC 95%	Nb de patients (événements)	p	RR	IC 95%
Avec MEPACT	338 (102)	0,02 45	0,74	0,57- 0,96	338 (107)	0,062 3	0,78	0,61 - 1,01	338 (107)	0,05 86	0,78	0,61 - 1,01
Sans MEPACT	340 (126)	--	1,00	--	340 (133)	--	1,00	--	340 (133)	--	1,00	--

RR = risque relatif

A 4,8 ans de suivi médian, la survie sans maladie (critère principal) a été améliorée dans le groupe MEPACT associé à la chimiothérapie versus la chimiothérapie seule (réduction du risque en valeur absolue de 6,9%) : RR = 0,74 IC 95% [0,57 – 0,96]. En revanche, la survie sans maladie à 7,7 ans et à 7,9 ans n'a pas différé entre les deux groupes.

Tableau 3 : Résultats sur la survie globale (bases 2003, 2006 et 2007)

Traitement	Base 2003				Base 2006				Base 2007			
	Nb de patients (décès)	p	RR	IC 95%	Nb de patients (décès)	p	RR	IC 95%	Nb de patients (décès)	p	RR	IC 95%
Avec MEPACT	338 (63)	0,01 83	0,67	0,48 - 0,94	338 (73)	0,035 2	0,72	0,53- 0,98)	338 (73)	0,0313	0,72	0,53-0,97
Sans MEPACT	340 (85)	--	1,00	--	340 (100)	--	1,00	--	340 (100)	--	1,00	--

RR = risque relatif

Avec un suivi médian de 7,9 ans, la survie globale a été améliorée dans le groupe MEPACT associé à la chimiothérapie versus la chimiothérapie seule (réduction du risque en valeur absolue de 7,8%) : RR = 0,72 IC 95% [0,53 – 0,97].

Une analyse en sous-groupe réalisée en post-hoc suggère que ce résultat sur la survie globale a concerné les sous groupes de patients suivants : les femmes, les patients âgés entre 13 et 15 ans et les patients dont la taille de la tumeur est supérieure à 11 cm.

La Commission de la transparence souligne les points suivants :

Le plan d'expérience défini a priori est clairement un plan factoriel 2*2, pour l'étude simultanée de deux comparaisons de stratégies thérapeutiques :

- Mifamurtide (M) versus absence de M
- Doxorubicine-Methotrexate-Cisplatine(Cis)-chirurgie versus Doxorubicine-Methotrexate-Ifosfamide (I) -chirurgie-Cisdifféré

Ceci suppose l'absence a priori d'interaction entre « M » et la stratégie « I-Cis immédiat/différé ».

Il existe deux randomisations non simultanées avec un intervalle de temps d'au moins 11 semaines qui les séparent. Seuls les patients non censurés après les onze premières semaines de traitement (Cisplatine vs Ifosfamide) sont soumis à la deuxième partie de l'essai (évaluation de M), d'où un biais d'attrition possible.

La définition du critère principal de jugement reste imprécise, avec présentation simultanée dans le dossier des résultats en termes de survie sans maladie (DFS) et de survie globale (OS) sans correction du seuil de significativité. Dans la publication initiale de Meyers et al, c'est le critère EFS (survie sans événement) qui a été clairement spécifié (et qui inclut les cancers secondaires), critère à partir duquel a été calculé le nombre de sujets nécessaires.

Le dossier soumis à la FDA a présenté le critère DFS comme le critère principal, et sans prendre en compte par ailleurs 22 patients présentant selon la firme une tumeur non résecable non métastatique. Les résultats de l'analyse statistique deviennent alors différents, ce qui plaide pour l'absence de robustesse des résultats.

Le test d'interaction (pourtant peu puissant) apparaît clairement significatif dans la publication de Meyers et al de 2005¹, rendant toute interprétation des résultats litigieuse (l'analyse conjointe de deux strates avec résultats hétérogènes devenant illicite au plan méthodologique). L'analyse secondaire des résultats avec comparaison des 4 bras n'est pas conforme à une démarche hypothético-déductive « ad hoc » et manque de puissance, ce qui explique sans doute l'absence de résultat significatif observé (cf. tableau 4 de l'article de 2005). Dans l'article de 2008² et en utilisant une autre technique statistique (modèle de Cox), la valeur du « p » d'interaction n'est plus qu'à 0,102 entre M et le reste de la chimiothérapie pour le critère EFS, ce qui n'emporte guère la conviction, et ce d'autant que les auteurs fixent le seuil de significativité à 0,1.

L'analyse de 2005 et présentée rétrospectivement en 2008 comme « préliminaire » ne correspond pourtant pas à une analyse intermédiaire (trois analyses intermédiaires ayant déjà été réalisées avant la publication de 2005). Ainsi, les nombreuses analyses statistiques réalisées après la publication de 2005 doivent être considérées à titre exploratoire seulement (les valeurs des « p » ne pouvant être prises en compte qu'à titre indicatif).

Le rapport d'évaluation de l'EMA (EPAR) a rappelé l'insuffisance des procédures de monitoring de l'essai, la disparition de la liste de randomisation, et l'utilisation inappropriée des cahiers d'observation pour la notification de certains événements.

3.2. Effets indésirables

Les arrêts de traitement pour effets indésirables ont été similaires dans les groupes de chimiothérapie avec ou sans MEPACT (3 patients traités par MEPACT et chimiothérapie versus 5 patients traités par chimiothérapie seule).

Des cas rapportant une perte auditive objective et subjective de grades 3-4 ont été notés chez 11,5% des patients du groupe MEPACT associé à la chimiothérapie versus 7% des patients du groupe chimiothérapie seule.

3.3. Conclusion

Le dossier déposé s'appuie sur une étude phase III ouverte randomisée ayant comparé l'association de MEPACT à une chimiothérapie par doxorubicine, cisplatine et méthotrexate, avec ou sans ifosfamide, à cette même chimiothérapie administrée seule, chez des patients atteints d'un sarcome ostéogénique et ayant subi une résection chirurgicale. Cette étude a fait l'objet de deux publications par Meyers et al en 2005 (réf 1) et 2008 (réf 2).

A 4,8 ans de suivi médian, la survie sans maladie (critère principal) a été améliorée dans le groupe MEPACT associé à la chimiothérapie versus la chimiothérapie seule (réduction du risque en valeur absolue de 6,9%) : RR = 0,74 IC 95% [0,57 – 0,96]. En revanche, la survie sans maladie à 7,7 ans et à 7,9 ans n'a pas différé entre les deux groupes.

Avec un suivi médian de 7,9 ans, la survie globale a été améliorée dans le groupe MEPACT associé à la chimiothérapie versus la chimiothérapie seule (réduction du risque en valeur absolue de 7,8%) : RR = 0,72 IC 95% [0,53 – 0,97].

La Commission de la transparence souligne les points suivants :

- le plan d'expérience défini a priori est clairement un plan factoriel 2*2, pour l'étude simultanée de deux comparaisons de stratégies thérapeutiques :
 - Mifamurtide (M) *versus* absence de M
 - Doxorubicine-Méthotrexate-Cisplatine(Cis)-chirurgie *versus* Doxorubicine-Méthotrexate- Ifosfamide (I) -chirurgie-Cis_{différé}

Ceci suppose l'absence a priori d'interaction entre « M » et la stratégie « I-Cis immédiat/différé ».

- le test d'interaction (pourtant peu puissant) apparaît clairement significatif dans la publication de Meyers et al de 2005, rendant toute interprétation des résultats litigieuse (l'analyse conjointe de deux strates avec résultats hétérogènes devenant illicite au plan méthodologique).
- il existe deux randomisations non simultanées avec un intervalle de temps d'au moins 11 semaines qui les séparent. Seuls les patients non censurés après les onze premières semaines de traitement (Cisplatine vs Ifosfamide) sont soumis à la deuxième partie de l'essai (évaluation de M), d'où un biais d'attrition possible.
- la définition du critère principal de jugement reste imprécise, avec présentation simultanée dans le dossier des résultats en termes de survie sans maladie (DFS) et de survie globale (OS) sans correction du seuil de significativité.
- l'existence de plusieurs analyses intermédiaires sans précautions prises à l'égard de l'inflation du risque alpha (les analyses statistiques réalisées après la publication de 2005 doivent être considérées à titre exploratoire seulement).

Au total, compte tenu de l'ensemble des éléments ci-dessus, le niveau de confiance des résultats observés est insuffisant, et d'autres essais sont nécessaires pour évaluer la quantité d'effet du mifamurtide (MEPACT) et sa place dans le traitement de l'ostéosarcome.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'ostéosarcome est une affection qui engage le pronostic vital.
Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée curative.
Le rapport efficacité/effets indésirables est faible.

Intérêt de santé publique attendu :

L'ostéosarcome est une situation clinique grave qui ne constitue toutefois qu'un fardeau de santé publique faible du fait de sa rareté.

L'amélioration de la prise en charge de cette affection constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Cancer, Groupe Technique National de Définition des Objectifs (GTNDO)).

Au vu des données cliniques disponibles, il n'est pas attendu de cette spécialité d'impact en termes de morbi-mortalité et de qualité de vie par rapport aux thérapeutiques existantes.

Ainsi, la spécialité MEPACT ne devrait pas être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité MEPACT dans cette indication.

Il s'agit d'un traitement de première intention.
Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu des données cliniques disponibles reposant sur une étude pivot présentant des insuffisances méthodologiques statistiques et de la qualité de la réalisation de l'étude (Cf ci-dessus), la Commission de la transparence considère que le niveau de preuve des résultats observés est insuffisant pour évaluer la quantité d'effet de MEPACT et sa place dans le traitement de l'ostéosarcome.

En l'état actuel du dossier, le service médical rendu est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Sans objet.

4.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.