

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

MEPACT (mifamurtide), immunomodulateur

Avis défavorable au remboursement en raison d'un intérêt clinique mal établi dans le traitement de l'ostéosarcome

L'essentiel

- ▶ MEPACT est indiqué en association à une polychimiothérapie chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes dans l'ostéosarcome non métastatique de haut grade résécable, après une exérèse chirurgicale macroscopiquement complète.
- ▶ Les données cliniques disponibles reposent sur un seul essai pivot présentant des insuffisances méthodologiques. Ces données ne permettent pas d'évaluer la quantité d'effet de ce médicament, ni sa place dans le traitement de l'ostéosarcome.

Données cliniques

Une étude ouverte randomisée a comparé l'efficacité et la tolérance du mifamurtide associé à une chimiothérapie par doxorubicine, cisplatine et méthotrexate, avec ou sans ifosfamide, à celles de cette même chimiothérapie administrée seule, chez des patients ayant subi une résection chirurgicale d'un sarcome ostéogénique.

- Résultats
 - A 4,8 ans de suivi médian, la survie sans maladie (critère principal) a été améliorée dans le groupe mifamurtide/chimiothérapie par rapport au groupe 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 été différente entre les deux groupes.
 - A 7,9 ans de suivi médian, la survie globale a été améliorée dans le groupe mifamurtide/chimiothérapie par rapport à celle du groupe 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 est un plan factoriel 2 x 2, pour l'étude simultanée de deux comparaisons de stratégies thérapeutiques :
 - Mifamurtide (M) *versus* absence de M
 - Doxorubicine-Méthotrexate-Cisplatine(Cis immédiat) - chirurgie *versus* Doxorubicine-Méthotrexate- Ifosfamide (I) - chirurgie-Cis différé.Cette étude suppose l'absence d'interaction entre « M » et la stratégie « I-Cis immédiat/différé ». Le test d'interaction, pourtant peu puissant, est cependant significatif, ce qui rend toute interprétation des résultats litigieuse.
 - Il existe deux randomisations non simultanées, ce qui conduit à un biais éventuel d'attrition.
 - La définition du critère principal de jugement reste imprécise, avec présentation simultanée des résultats en termes de survie sans maladie et de survie globale, sans correction du seuil de significativité.
 - Plusieurs analyses intermédiaires ont été réalisées sans précaution à l'égard de l'inflation du risque alpha.
- Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, le niveau de confiance des résultats observés est insuffisant et d'autres essais sont nécessaires pour évaluer la quantité d'effet du mifamurtide et sa place dans le traitement de l'ostéosarcome.

Conditions particulières de prescription

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.

Intérêt du médicament

- Compte tenu des données d'une étude pivot avec des insuffisances méthodologiques portant sur l'analyse statistique et sur la réalisation de l'étude, 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, le service médical rendu* par MEPACT est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.
- Avis défavorable à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

