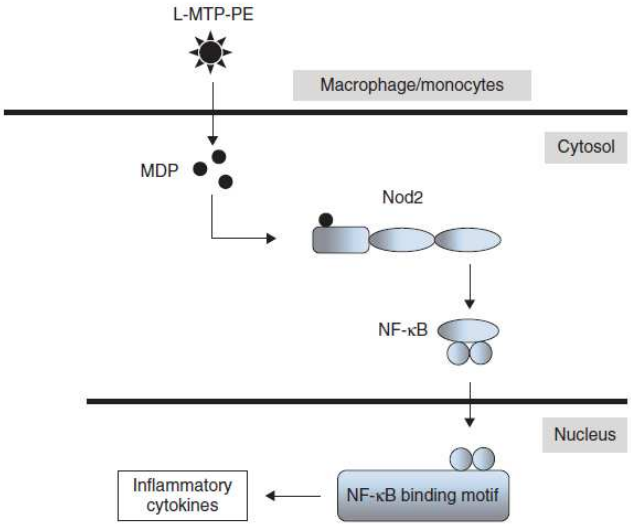
MIFAMURTIDA
(MEPACT® / TAKEDA FARMACÉUTICA)

Presentación	Grupo terapéutico
CN 665780 Vial 4mg E/1 PVL= 2.599,68 € USO HOSPITALARIO	L03AX OTROS INMUNOESTIMULANTES
Excipientes	**Naturaleza del recipiente**
1-Palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (POPC); 1,2-Dioleoil-sn-glicero-3-fosfo-L-serina sal monosódica (OOPS)	Vial de vidrio tipo I con tapón de caucho butílico gris, precinto de aluminio y lengüeta de plástico; contiene un filtro estéril, no pirogénico y libre de látex, para un solo uso, que se suministra en un blister de PVC.
Período de validez	**Estabilidad**
30 meses a T 2-8ºC y protegido de la luz.	TER: 6h a 25ºC
Solicitado por	Dra. Amparo Verdeguer (Jefe Sección Oncología Pediátrica)
Fecha solicitud	01/06/2011
Fecha autorización en España	09/04/2010
Intercambio terapéutico por/de	

Estructura y mecanismo de acción

Mifamurtida es un estimulante de la inmunidad y está constituido por una molécula sintética derivada del muramil dipéptido (MDP), un péptido glicano presente en la pared celular de bacterias gram-positivas y gram-negativas, en este caso de Mycobacterium. Mifamurtida es un activador potente de monocitos y macrófagos, produciendo citoquinas como el factor de necrosis tumoral, la interleukina 1, 6, 8 y 12 y moléculas de adhesión como el antígeno-1 asociado a la función de los linfocitos y la molécula-1 de adhesión intercelular, que actúan sobre las células tumorales. Se encuentra encapsulado en liposomas que favorecen el transporte hasta el lugar de acción y presenta una mayor semivida plasmática que el MDP[1,2].



Indicaciones y posología

Mifamurtida está indicada en niños, adolescentes y adultos jóvenes para el tratamiento del osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico después de una resección quirúrgica macroscópicamente completa. Se utiliza de forma concomitante con quimioterapia postoperatoria combinada. La dosis recomendada de mifamurtida es de 2 mg/m^2 para todos los pacientes y debe utilizarse como terapia adyuvante después de la resección: durante las 12 primeras semanas se administrará dos veces por semana, con al menos 3 días de diferencia, y en las 24 semanas posteriores se administrará una vez a la semana, con un total de 48 infusiones en 36 semanas[1-3].

Pacientes pediátricos: No está recomendado su uso en niños < 2 años. Pacientes de edad avanzada: Puesto que los ensayos sólo incluyeron pacientes hasta 30 años, no se dispone de experiencia en caso de edad avanzada por lo que no se recomienda su uso en esta población. Insuficiencia renal y/o hepática: No se dispone de experiencia en estos casos, por lo que debe utilizarse con precaución[3].

Farmacocinética

Tras la administración IV a voluntarios sanos y pacientes con cáncer metastásico es eliminado rápidamente del plasma. El AUC medio fue de 17,0 +/- 4,71 h x nmol/L y la Cmax fue de 15,7 +/- 3,72 nmol/L. No se acumula tras administración repetida. Seis horas después de la inyección de liposomas con marcaje radiactivo que contenían 6 mg de mifamurtida, se encontró radioactividad en el hígado, el bazo, la nasofaringe, el tiroides y, en menor medida, el pulmón. Los liposomas son fagocitados por las células del sistema reticulo endotelial. La semivida media del material con marcaje radiactivo fue bifásica con una fase alfa de unos 15 minutos y una semivida terminal de aproximadamente 18 horas[1,2,4,5].

Efectos adversos

Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia han sido (((Pediatr Drugs 2010))): escalofríos (89%), fiebre (85%), náuseas (57%), fatiga (53%), taquicardia (50%), cefalea (50%), vómitos (44%), mialgia (31%), hipotensión (29%), hipertensión (26%), hipotermia (23%), anorexia (21%), disnea (21%), tos (18%), estreñimiento (17%), vértigo (17%), dolor (15%)[1,2,4,5]. En general, en el ensayo fue bien tolerado y los efectos mayoritarios son transitorios y responden al tratamiento sintomático.Los más comunes de grado3/4 fueron alteraciones del recuento sanguíneo (neutrófilos 47%, plaquetas 29%, glóbulos blancos 24%), de enzimas hepáticas (GOT 33%, GPT 52%), estomatitis (46%), infecciones (22%), náuseas y vómitos (18%) y alopecia (12%). La frecuencia fue similar con el grupo sin mifamurtida, excepto en el caso de alopecia: 12% vs 7% (p=0,048)[1,2].

Análisis de la evidencia disponible

El tratamiento estándar del osteosarcoma es la resección quirúrgica y la administración de quimioterapia combinada adyuvante. Los regímenes manejados hasta el momento con 4 quimioterápicos (doxorrubicina, cisplatino, metotrexate e ifosfamida), han proporcionado una supervivencia libre de progresión (SLP) de 3 a 5 años en pacientes sin enfermedad metastásica en el 60-70% de casos, lo que se ha mantenido durante más de dos décadas. Esto significa que de un 30 a 40% de los pacientes son resistentes a esta terapia. Así, surgen nuevos tratamientos destinados a reducir el desarrollo y recurrencia de las metástasis, como es el caso de mifamurtida, que formulada además como liposomas favorece la distribución hacia monocitos y macrófagos de tejidos tales como hígado, bazo y pulmones[1,2].

.
La eficacia de mifamurtida asociada a la quimioterapia postoperatoria ha sido evaluada en uno de los mayores ensayos de osteosarcoma (INT 0133), teniendo en cuenta la dificultad de llevar a cabo estos ensayos cuando se trata de enfermedades raras (mayor dificultad para recopilar pacientes). El ensayo evalúa la mejora sobre la supervivencia al añadir ifosfamida y mifamurtida a la quimioterapia adyuvante administrada tras la resección quirúrgica. Los resultados analizados inicialmente (Meyers et al, 2005) no pusieron de manifiesto beneficio significativo de la adición de mifamurtida sobre la SLP, de modo que el análisis se catalogó como inapropiado y se reevaluó de nuevo en 2008 incluyendo la supervivencia global (SG). Los resultados de cada uno de los brazos utilizados en el ensayo se recopilan en la siguiente figura (incluyendo las publicaciones de Meyers 2008 para pacientes con tumor resecable no metastásicos y de Chou para pacientes con metástasis – no indicado en Ficha Técnica):

Table I. Efficacy of mifamurtide (liposomal-encapsulated muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine; L-MTP-PE) added to adjuvant chemotherapy, and of adjuvant chemotherapy alone, in the treatment of newly diagnosed osteosarcoma in patients aged ≤30 years. Summary of results from a large, prospective, randomized, open-label, multicenter, phase III trial, which was designed to simultaneously evaluate the effect on event-free survival (EFS) and overall survival (OS) of (i) adding ifosfamide (IFOS) to a three-drug chemotherapy regimen (doxorubicin [DOXO], cisplatin [CDDP], and high-dose methotrexate with folinic acid [leucovorin] rescue [HDMTX]), and (ii) adding L-MTP-PE to chemotherapy. This trial enrolled 662 patients with non-metastatic, resectable osteosarcoma and 91 patients with metastatic osteosarcoma in four treatment arms ('A+', 'A–', 'B+' and 'B–'; see main text for further details); updated outcomes for individual treatment arms and various combinations of treatment arms are presented[62,64]

Study arm(s)	Intervention(s)[a]	EFS probability (%)			OS probability (%)		
		4 y	5 y	6 y	4 y	5 y	6 y
Non-metastatic, resectable disease[62]							
A+	Three-drug chemotherapy (DOXO, CDDP, HDMTX) + L-MTP-PE	65		63	82		75
A–	Three-drug chemotherapy (DOXO, CDDP, HDMTX) – L-MTP-PE	66		64	78		71
B+	Four-drug chemotherapy (DOXO, CDDP, HDMTX + IFOS) + L-MTP-PE	74		71	86		81
B–	Four-drug chemotherapy (DOXO, CDDP, HDMTX + IFOS) – L-MTP-PE	60		58	77		70
A+ and A– combined	Three-drug chemotherapy (DOXO, CDDP, HDMTX) ± L-MTP-PE	65		63	80		73
B+ and B– combined	Four-drug chemotherapy (DOXO, CDDP, HDMTX + IFOS) ± L-MTP-PE	67		64	82		75
A+ and B+ combined	Three- or four-drug chemotherapy (DOXO, CDDP, HDMTX ± IFOS) + L-MTP-PE	69		67	84		78*
A– and B– combined	Three- or four-drug chemotherapy (DOXO, CDDP, HDMTX ± IFOS) – L-MTP-PE	63		61	78		70
Metastatic disease[64]							
A+	Three-drug chemotherapy (DOXO, CDDP, HDMTX) + L-MTP-PE		41			50	
A–	Three-drug chemotherapy (DOXO, CDDP, HDMTX) – L-MTP-PE		29			53	
B+	Four-drug chemotherapy (DOXO, CDDP, HDMTX + IFOS) + L-MTP-PE		44			57	
B–	Four-drug chemotherapy (DOXO, CDDP, HDMTX + IFOS) – L-MTP-PE		23			30	
A+ and A– combined	Three-drug chemotherapy (DOXO, CDDP, HDMTX) ± L-MTP-PE		35			52	
B+ and B– combined	Four-drug chemotherapy (DOXO, CDDP, HDMTX + IFOS) ± L-MTP-PE		34			43	
A+ and B+ combined	Three- or four-drug chemotherapy (DOXO, CDDP, HDMTX ± IFOS) + L-MTP-PE		42			53	
A– and B– combined	Three- or four-drug chemotherapy (DOXO, CDDP, HDMTX ± IFOS) – L-MTP-PE		26			40	

a + indicates with; – indicates without; ± indicates with or without.

* p = 0.03 vs three- or four-drug chemotherapy (DOXO, CDDP, HDMTX ± IFOS) – L-MTP-PE (non-metastatic, resectable disease).

De los 777 pacientes evaluados en el análisis final, 662 presentaban tumores primarios resecables sin metástasis, 24 tumores no resecables y 91 con metástasis clínicamente detectables. De los 662 pacientes con tumores primarios resecables sin metástasis (indicación aprobada), se obtuvo en global un 36,3% de resultado desfavorable, en términos de muerte o progresión de la enfermedad. La

adición de mifamurtida a la quimioterapia adyuvante, tanto al régimen de 3 como de 4 citostáticos, (A+ y B+ combinados) mejoró significativamente la SG respecto al grupo control (A y B combinados), pero no la libre de progresión. Se observó una SG del 78% frente al 71% en el grupo control, con un HR a los 7,9 años de 0,72 (IC 95% 0,53-0,97;p=0,03). No hubo un incremento significativo en la SLP, siendo el HR de 0,78 (IC 95% 0,71-1,0).

	Quimioterapia sin mifamurtida (Brazo A + Brazo B)	Quimioterapia con mifamurtida (Brazo A+ (+) Brazo B+)	RRA	NNT	p	HR (IC 95%)
% pacientes que alcanzan supervivencia global a los 6 años	70%	78%	7%	13	0,03	0,72 (0,53-0,97)

Estos datos resultan complicados de interpretar, dado que el efecto sobre la SG generalmente va precedido de una mejora en la SLP, cosa que no se observó en este ensayo. Además se han señalado diversas limitaciones metodológicas, entre otras:

- Existe fallo en el balanceado de pacientes puesto que la mifamurtida no se administra al incorporarse al ensayo sino en la fase de mantenimiento, y en este periodo se pierden diferente número de pacientes en cada brazo, lo que puede favorecer al grupo de mifamurtida.
- Del ensayo se publican dos evaluaciones relativas a los años 3 y 5 y a los años 4 y 6, lo que genera algo de confusión en los resultados
- En algunos pacientes se utiliza una escalada de dosis que no se refleja en la ficha técnica; faltaron dosis de mifamurtida durante un periodo de tiempo lo que afectó a algunos pacientes
- El 32 % de los pacientes del estudio tiene un seguimiento inadecuado de la supervivencia, lo que representa, dada la elevada probabilidad de muerte de estos pacientes, una forma de censura, que afecta a la fiabilidad de los resultados.

Sin embargo, lo que resulta llamativo es la evaluación y la decisión dispar entre la FDA y la EMA. La **FDA** encontró discrepancias entre el informe presentado por el laboratorio y la revisión realizada por la propia FDA a través de los cuadernos de recogida de datos, de modo que el análisis de eficacia es distinto y no encuentra diferencias estadísticamente significativas en la SLP ni en la SG, cuando antes sí se obtenían con los datos del laboratorio solicitante.

Tabla que muestra la SLP según los datos de la FDA:

	Nº pacientes	Nº de evento para SLP	HR	p
Brazo A	171	60	1	---
Brazo A+	165	57	0,99	0,96
Brazo B	166	67	1,18	0,35
Brazo B+	169	46	0,73	0,11

No se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre ningún grupo comparado con el brazo A (terapia estándar).

Tabla que muestra la SG según los datos de la FDA:

	Nº pacientes	Nº de evento para SG	HR	p
Brazo A	153	34	1	---
Brazo A+	145	28	0,84	0,49
Brazo B	148	38	1,15	0,55
Brazo B+	157	24	0,65	0,11

No se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre ningún grupo comparado con el brazo A (terapia estándar).

Finalmente, la FDA rechaza la aprobación del fármaco por no haberse demostrado un beneficio clínico.

Por su parte, el CHMP en el informe EPAR de la **EMA** consideró que, sobre la base de los datos de eficacia clínica presentados, el tratamiento con mifamurtida se asocia con beneficios clínicamente significativos en la indicación propuesta. Para corroborar unos datos sólidos se solicitó una inspección de GCPs (Good Clinical Practices), en la cual se estableció que de forma global las deficiencias mayores que se podían encontrar en el desarrollo del estudio eran en un número muy limitado de casos y que no había indicaciones de que existiera ningún sesgo estructural o predeterminado para ninguno de los brazos de tratamiento a estudio. En conclusión, consideraban que el cumplimiento general de los estándares de GCP era suficiente y permitía que la base de datos de dicho estudio pudiera ser usada para la evaluación científica de la solicitud de autorización de comercialización. Así mismo durante la evaluación el CHMP también encontró algunos hallazgos e incertidumbres difíciles de explicar, algunos en la misma linea que lo había hecho la FDA. Sin embargo, tras el análisis por parte del SAG (Scientific Advisory Group) de todos lo datos de seguimiento presentados, dicho grupo concluyó que no encontraba signos de diferencias en el seguimiento, en mecanismos de “censura” entre los distintos brazos de tratamiento que pudieran suponer una preocupación.

Otros organismos que aportan evidencia de calidad, como el **Scottish Medicines Consortium**, consideraron inicialmente que mifamurtida no se debía recomendar para su uso en el NHS (National Health System) para el tratamiento del osteosarcoma no metastático resecable de alto grado. Sin embargo, una posterior reevaluación aunque pone de manifiesto las dificultades de los resultados del ensayo, determina una reducción relativa del riesgo de muerte de un 28% (HR 0,72; IC 95% 0,53-0,97) a los 7,9 años de seguimiento, a pesar de que la SLP no mejoró de forma significativa. Así, concluye, tras recomendar un seguimiento más extenso y la realización de estudios post-autorización, que el perfil beneficio/riesgo de mifamurtide es favorable para la indicación autorizada y por tanto se acepta su uso en Escocia, siempre que se utilice dentro de un programa específico por paciente (Patient Access Scheme) que permite mejorar el coste-efectividad del medicamento.

Por último, el **NICE** elabora un informe en el que también evalúa los inconvenientes del ensayo, emitiendo los siguientes análisis y comentarios:

- Una proporción mayor de pacientes asignados al régimen A+ presentaba escasa respuesta histológica del tumor a la terapia neoadyuvante preoperatoria, lo que podía estar relacionado con el pronóstico en esta rama. Sin embargo, la evaluación del NICE concluyó que no era posible establecer si este hecho afectaba a los resultados y en qué medida.
- Se mencionó una posible interacción entre los tratamientos, en concreto sinergia de ifosfamida y mifamurtida, al obtenerse un resultado (0,102) cercano al preestablecido (0,10), pero el NICE aceptó las alegaciones de los investigadores referentes a que un valor tan bajo del test no sugería una interacción notable entre los medicamentos.
- El NICE señaló que se realizó un análisis post hoc comparando cada rama individual (A+ con A y B+ con B) para el cuál no fue diseñado el ensayo. Puesto que es complicado conseguir un número adecuado de pacientes para este tipo de enfermedad, el NICE consideró más apropiado el análisis combinado de los resultados que el análisis post hoc de A+ frente a A, para determinar el efecto de la adición de mifamurtida.
- Desde la perspectiva de seguridad, la tasa significativa de alopecia observada en el grupo de mifamurtida pudo deberse a la administración conjunta de cisplatino.

- Los análisis adicionales del fabricante se basaron en los regímenes A+ y B+ combinados, comparados con los regímenes A y B combinados. Estos análisis reportan un CEI, en el mejor de los casos (y teniendo en cuenta que el Comité aceptó incluir los costes asociados a la amputación), de £60.200/QALY (análisis determinístico) y £56.700/QALY (análisis probabilístico). El Comité concluyó que, teniendo en cuenta el análisis de sensibilidad, se debería aplicar una tasa de descuento del 1,5% para los efectos en salud, con lo que el análisis CEI se situaba en el mejor de los casos en £36.000/QALY, aún superior a lo que se considera normalmente un uso aceptable de recursos en el NHS (£30.000/QALY). No obstante, al tratarse de una de las pocas innovaciones incorporadas en los últimos años para una enfermedad rara, y dado el beneficio en QALY que puede proporcionar, se podría considerar una opción coste-efectiva para los recursos del NHS y para una población de niños, adolescentes y jóvenes con esta enfermedad.

A la controversia se añade la valoración hecha en la revista francesa Review Prescrire en 2010, que considera a mifamurtide como inefectivo e incluso "dañino" y por tanto no aceptable para su uso[13].

Estudio económico

El coste de mifamurtida se muestra en la siguiente tabla, teniendo en cuenta que es un coste añadido a la quimioterapia combinada utilizada habitualmente tras cirugía:

		Coste	Coste total/paciente
MIFAMURTIDA (MEPACT®) Vial 4mg	Dosis inicio: 2 mg/m^2 /2 veces por semana x 12 semanas	62.392,32 €[a]	124.784,64 €[a]
	Dosis mantenimiento: 2 mg/m^2 /semana x 24 semanas	62.392,32 €[a]	
[a]El coste es el mismo para superficie corporal de 0,5 m^2 de un niño que para 1,5m^2 de un joven, dado que no se pueden guardar los viales y es difícil reutilizarlos para varios casos a la vez.			

Según la solicitud se estima el tratamiento de 2-4 pacientes / año, lo que supondría un impacto económico entre 249.569,28€ y 499.138,56€.

El CEI en función de la eficacia y en el peor de los casos que supondría la no reutilización de los viales sería:

	QT sin mifamurtida	QT con mifamurtida	NNT	Coste incremental PVL 1 dosis	CEI del tratamiento completo (48 dosis)
%pacientes que alcanzan supervivencia global a los 6 años	70%	78%	13	2.599,68 €	1.622.200,3 €

Nivel y grado de la evidencia

- ✓ Fuentes de evidencia sobre tratamiento: MEDLINE.
- ✓ Estrategia de búsqueda: filtros metodológicos
  - o Libre: mifamurtide
  - o Limits: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review.
- ✓ Nivel evidencia: I
- ✓ Grado de recomendación: A

Conclusiones

Mifamurtida es un estimulante de la inmunidad constituido por una molécula sintética derivada del muramil dipéptido (MDP), un péptido glicano presente en la pared celular de Mycobacterium, y actúa sobre las células tumorales como potente activador de monocitos y macrófagos que producen una serie de citoquinas. Se encuentra indicada en niños, adolescentes y adultos jóvenes para el tratamiento del osteosarcoma de alto grado resecable no metastásico, después de una resección quirúrgica macroscópicamente completa y se utiliza de forma concomitante con quimioterapia postoperatoria combinada.

Mifamurtida basa su principal evidencia en un único ensayo aleatorizado (INT 0133) que ha generado cierta controversia en su interpretación. Entre otros inconvenientes presenta el hecho de no mostrar mejora en la supervivencia libre de progresión en un primer análisis, que fue considerado inapropiado por una posible interacción entre mifamurtida e ifosfamida, pero sí mostrar en el siguiente análisis post hoc a mayor plazo de tiempo, dónde la interacción parece mínima, un aumento significativo de la supervivencia global (78% vs 70%, p=0,03; 0,72 (IC 95% 0,53-0,97)), derivado de la comparación de las ramas combinadas (con y sin mifamurtida). A pesar de ello, el segundo análisis no está exento de cierta incertidumbre y en general resulta difícil interpretar los resultados adecuadamente y considerar una sólida evidencia de soporte.

Los inconvenientes encontrados en el ensayo motivaron que la FDA no aprobará el fármaco en EEUU, y de igual forma algunos informes publicados en la web española de GENESIS deniegan su inclusión en la GFT (elaborados en 2010).

Sin embargo, por una parte la EMA realizó una minuciosa evaluación de la evidencia y justificó la mayor parte de dichos inconvenientes, lo que condujo a su aprobación teniendo en cuenta que es la única alternativa aparecida en los últimos 20 años para una enfermedad rara como es el osteosarcoma. Por otra parte, las posteriores valoraciones tanto del SCM (Scottish Medicine Consortium, agosto 2011) como del NICE (octubre 2011), han sido favorables aceptando su uso en ambos países. El NICE concluye que, aunque la calidad de vida no ha sido adecuadamente considerada en el análisis económico, mifamurtida añadida a la quimioterapia convencional puede ser considerada una opción coste-efectiva en el uso de los recursos del NHS para la indicación autorizada, dada la naturaleza innovadora del medicamento para una enfermedad rara.

No obstante, a pesar de que el número anual de pacientes previsto es pequeño (2-4), el incremento de coste es elevado (entre 249.569,28€ y 499.138,56€), y en los análisis coste-efectividad de estos organismos se sugiere utilizar algún acuerdo con el laboratorio para justificar el beneficio a tan elevado precio, probablemente es uno de los casos en que sería adecuado contemplar el riesgo compartido dada la cierta incertidumbre que proporciona el ensayo.

Por todo ello, consideramos que realmente mifamurtida surge como una innovación para una enfermedad rara tras años de no disponer de ninguna aportación, motivo por el que el NICE considera favorable su uso. Sin embargo, dada la poca fiabilidad de la evidencia, que no permite afirmar de forma inequívoca un beneficio claro, siendo necesaria más investigación al respecto, y

dado el elevado coste que supone, **no se recomienda incluir** mifamurtida **en la GFT del Hospital**, pero sí proceder a su adquisición en los casos puntuales que se consideren necesarios.

Grado Recomendación del CIM: **C1**
No se incluye en la GFT

BIBLIOGRAFIA

1. Frampton JE. Mifamurtide. A review of its use in the treatment of osteosarcoma. Pedatr Drugs 2010;12:141-53.
2. Ando K, Mori K, Corradini N et al. Mifamurtide for the treatment of nonmetastatic osteosarcoma. Expert Opin Pharmacother 2011;12:285-92.
3. Mepact®. Ficha técnica. Laboratorio Takeda. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000802/WC500026565.pdf
4. Monzon A, Merino V, Rodríguez ME. Mifamurtida. Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Informe evaluación GENESIS. Noviembre 2010.
5. Vega MD, Santos B, Bautista FJ. Mifamurtida. Informe evaluación para la CFT Hospital Universitario Virgen del Rocío. Noviembre 2010.
6. Informe EPAR, Agencia Europea de Medicamentos (EMA), 2008. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000802/WC500026564.pdf
7. Informe FDA, 2007. Disponible en: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4301b1-02-FDA-redacted.pdf ; http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/briefing/2007-4301b1-01-IDM.pdf
8. 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;23:2004-11.
9. 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;26:633-8.
10. Chou AJ, Eugenie S, Kleinerman MD, et al: Adition of Muramyl Tripeptide to Chemotherapy for patients with newly Diagnosed Metastatic Osteosarcoma. Cancer 2009: 5339-5348.
11. Informe de evaluación del Scottish Medicines Consortium: Mifamurtide, 4mg powder for suspension for infusion (Mepact). No 621/10. Agosto 2011. Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/621_10_mifamurtide_Mepact/mifamurtide_Mepact_Resubmission
12. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para la utilización de Mifamurtida en osteosarcoma. Octubre 2011. Disponible en: http://guidance.nice.org.uk/TA235/PublicInfo/pdf/English
13. Mifamurtide (Mepact®). Prescrire Int 2011;20:89. (Rev Prescrire 2010;30:889-92).

AUTORAS: Dra. E. Romá

TIEMPO: 35 h
Nº REGISTRO: 13/11