

Mifamurtida

Indicació avaluada:

Per al tractament de l'osteosarcoma d'alt grau resecable no metastàtic després d'una resecció quirúrgica macroscòpicament completa.

Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA)

12 d'abril de 2011

Actualització: 19 de desembre de 2019

Versió 03



Servei Català
de la Salut



1-Identificació del fàrmac i autors de l'informe

Fàrmac: mifamurtida

Comissió farmacoterapèutica de referència: CFT de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Declaració de conflicte d'interessos dels autors: no es declara cap conflicte d'interès.

Actualització novembre 2019: Consell Assessor de la Medicació Hospitalària (CAMH) del Programa d'harmonització farmacoterapèutica, Gerència d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut i oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

2-Indicació clínica avaluada

La mifamurtida està indicada en nens, adolescents i adults joves per al tractament de l'osteosarcoma d'alt grau resecable no metastàtic després d'una resecció quirúrgica macroscòpicament completa. S'utilitza en combinació amb quimioteràpia adjuvant.

3-Àrea descriptiva del medicament

Nom genèric: mifamurtida

Nom comercial: Mepact®

Laboratori: Takeda France SAS.

Grup terapèutic:

Denominació: altres immunoestimulants

Codi ATC: L03AX15

Via d'administració: endovenosa

Dispensació: ús hospitalari

Via de registre: centralitzat EMA.

4-Àrea descripció farmacològica

4.1-Introducció i mecanisme d'acció

La mifamurtida és un derivat sintètic del muramil-dipèptid, un component de la paret cel·lular de Mycobacterium, que té efectes immunoestimulants similars al muramil-dipèptid natural, encara que amb una semivida més llarga en el plasma.

La mifamurtida és un lligand específic de l'NOD2, un receptor que es troba fonamentalment en monòcits, cèl·lules dendrítiques i macròfags. La mifamurtida és un activador potent de monòcits i macròfags, que produeix citocines com el factor de necrosi tumoral, les interleucines 1, 6, 8 i 12 i molècules d'adhesió, com l'antigen-1 associat a la funció dels limfòcits (LFA-1) i la molècula-1 d'adhesió intercel·lular (ICAM-1).

4.2-Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

EMA (març 2009) **AEMPS** (abril 2010): La mifamurtida està indicada en nens, adolescents i adults joves per al tractament de l'osteosarcoma d'alt grau resecable no metastàtic després d'una resecció quirúrgica macroscòpicament completa. S'utilitza en combinació amb quimioteràpia adjuvant. S'han establert la seguretat i l'eficàcia en estudis realitzats en pacients de 2 a 30 anys.

FDA: Denegada l'autorització segons informe NDA 022.092 de 9 de maig de 2007 (consideren que no hi ha suficient evidència a favor de la seva eficàcia).

4.3-Posologia

La dosi recomanada de mifamurtida és de 2 mg/m² de superfície corporal per a tots els pacients. S'ha d'administrar com a teràpia adjuvant després de la resecció: durant les 12 primeres setmanes s'ha d'administrar dues vegades per setmana, amb almenys 3 dies de diferència, i en les 24 setmanes posteriors s'administrarà una vegada a la setmana, amb un total de 48 infusions en 36 setmanes.

4.4-Forma de preparació i administració

Mifamurtida s'ha de reconstituir, filtrar mitjançant el filtre que es proporciona i, a continuació, diluir abans de la seva administració. La suspensió reconstituïda per perfusió, filtrada i diluïda, és una suspensió liposomal opaca, homogènia, de color blanc a blanquinós, sense partícules visibles i sense escuma ni masses de lípids.

Després de la seva reconstitució, el filtrat mitjançant el filtre proporcionat i la posterior dissolució s'administra per via intravenosa durant un període d'1 hora. No s'ha d'administrar mitjançant una injecció en bolus.

4.5-Farmacocinètica

Després de la seva administració intravenosa en 21 adults sans, mifamurtida es va eliminar ràpidament del plasma (minuts) i va produir una concentració molt baixa en plasma de mifamurtida total (liposomal i lliure).

Sis hores després de la injecció de liposomes amb marcatge radioactiu que contenien 6 mg de mifamurtida, es va trobar radioactivitat al fetge, la melsa, la nasofaringe, al tiroide i, en menor mesura, al pulmó. Els liposomes van ser fagocitats per les cèl·lules del sistema reticle endotelial. No s'ha estudiat el metabolisme de mifamurtida liposomal en humans.

4.6-Tractaments actuals disponibles per a la mateixa indicació

Tractament de l'osteosarcoma d'alt grau ressecable no metastàtic postcirurgia:

- **Pediatría:** segons l'últim protocol de la SEHOP-SO-2010 el tractament quimioteràpic adjuvant seria de metotrexat a altes dosis, doxorubicina i cisplatí (MAP), al qual es podria afegir mifamurtida. És el protocol de l'assaig pivot sense ifosfamida.

- **Adults joves:** els protocols utilitzats de forma habitual es basen en l'esquema MAP o AP. En alguns casos es pot valorar el tractament amb metotrexat a altes dosis en monoteràpia, ifosfamida en monoteràpia o cisplatí amb ifosfamida.

- Metotrexat a altes dosis c/28 dies
- Ifosfamida durant 5 dies c/21 dies
- Cisplatí (1 dia) + ifosfamida (x3 dies) /21 dies
- Cisplatí (1 dia) + doxorubicina (x3 dies) /21 dies

5-Avaluació de l'eficàcia

5.1-Assaigs clínics disponibles per a l'indicació clínica avaluada

Es disposa de l'informe d'avaluació EPAR de l'EMA (2009) i de l'informe del Center for Drugs Evaluation and Research (CDER) de l'FDA (2007). Tots dos analitzen les dades del mateix assaig pivot (INT-0133).

En data 10 d'abril de 2011 es va dur a terme una cerca a PUBMED utilitzant els termes "MESH: mifamurtide and osteosarcoma" i "muramyl tripeptide and osteosarcoma". Atesa la poca bibliografia, la recerca es va fer sense restriccions. De la primera recerca es van obtenir 36 resultats; de la segona, 43.

Com a informació referent a estudis randomitzats destaquem 2 articles de l'assaig pivot INT-0133:

- 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 Mar 20;23(9):2004-11: Avaluació inicial de l'assaig INT-0133. Resultats als 3 i als 5 anys del diagnòstic.

- 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 Feb 1;26(4):633-8: Segona avaluació del INT-0133. Resultats als 4 i als 6 anys del diagnòstic.

Durant la reavaluació i fins a la data del 28 de novembre de 2019, es va dur a terme una nova recerca a Pubmed utilitzant el terme "mifamurtida", sense filtres aplicats i obtenint 193 resultats. No es van trobar assaigs clínics de rellevància en aquesta indicació que aportessin informació addicional respecte a la considerada en la primera avaluació.

5.2-Resultats dels assaigs clínics

-Meyers 2005:

Assaig INT-0133 resultats dels anys 3 i 5.

Té com a objectiu determinar si l'addició d'ifosfamida i/o mifamurtida a una quimioteràpia amb cisplatí, doxorubicina i metotrexat en dosis altes podria millorar la probabilitat de supervivència lliure d'esdeveniments (SLE) en pacients amb nou diagnòstic d'osteosarcoma (OS).

Es va determinar que era necessària una mostra de 585 pacients, inclosos durant un període de 4 anys i seguits durant 2 anys per detectar la reducció en el risc d'esdeveniments relacionats amb la teràpia de 0,64 amb 80% de potència, i una significació de 0.05.

Era necessari que no hi hagués interacció entre els règims per a la validesa del mètode d'anàlisi factorial.

La localització del tumor va ser 55% fèmur, 27% per sota del genoll, 11% húmer, 2% per sota del colze, 2% pelvis, 3% altres localitzacions. L'edat en el moment de la inclusió va ser 33% de 0 a 11 anys, 30% de 12 a 14 anys i 37% de 15 a 30 anys. L'edat mediana va ser de 13 anys. A 415 pacients se'ls va sotmetre a cirurgia conservadora i a 126 se'ls va fer amputació.

A la data d'anàlisi, 230 pacients d'un total de 677 havien presentat esdeveniments.

Meyers et al. J Clinical Oncology. 2005; 23(9):2004-2011.

-Nombre de pacients: 677

-Disseny: assaig prospectiu, randomitzat, fase III, obert. Inclusió de pacients de novembre de 1993 a novembre de 1997. La data de l'anàlisi va ser abril de 2003.

-Tractament grup actiu i tractament grup control:

S'estableixen 2 règims de tractament en què s'addiciona ifosfamida i/o mifamurtida a una quimioteràpia (Q) estàndard (doxorubicina + cisplatí + metotrexat a altes dosis). La mifamurtida s'afegeix a la Q adjuvant (amb o sense ifosfamida) no més tard de 30 dies des de la resecció tumoral:

Braç A: Q sense ifosfamida i sense mifamurtida.

Braç A+: Q sense ifosfamida i amb mifamurtida.

Braç B: Q amb ifosfamida i sense mifamurtida.

Braç B+ Q amb ifosfamida i amb mifamurtida.

(vegeu-ne els detalls a l'annex 1)

-Criteris d'inclusió: pacients d'edat ≤ 30 anys, amb osteosarcoma d'alt grau de nou diagnòstic (<30 dies des de la biòpsia), intramedul·lar, histològicament confirmat, sense metastasi. Amb funció renal, hepàtica i cardíaca normal. Només es permet la biòpsia per establir el diagnòstic.

-Criteris d'exclusió: osteosarcoma de baix grau, pacients amb malaltia metastàtica o no resecable. Història de pericarditis o endocarditis. Haver rebut quimioteràpia o radioteràpia prèvia.

-Pèrdues: 303 per progressió de la malaltia en la seva majoria.

-Tipus d'anàlisi: anàlisi per intenció de tractar. L'SLE es va estimar amb corbes de supervivència de Kaplan-Meier.

- Variables d'eficàcia: SLE (supervivència lliure d'esdeveniments): és el temps des de la inclusió a l'estudi fins a l'aparició d'un esdeveniment advers o últim contacte amb el pacient. Els esdeveniments adversos podien ser: progressió de la malaltia, diagnòstic d'una segona neoplàsia maligna o mort abans de la progressió de la malaltia.

Com que hi ha interacció estadística per l'addició d'ifosfamida, no es pot dur a terme l'anàlisi previst i fan un càlcul de l'RR prenent com a referència els resultats de la quimioteràpia estàndard.

	Probabilitat d'SLE als 3 anys	Probabilitat d'SLE als 5 anys
Braç A	71%	64%
Braç A+	68%	63%
Braç B	61%	56%
Braç B+	78%	72%

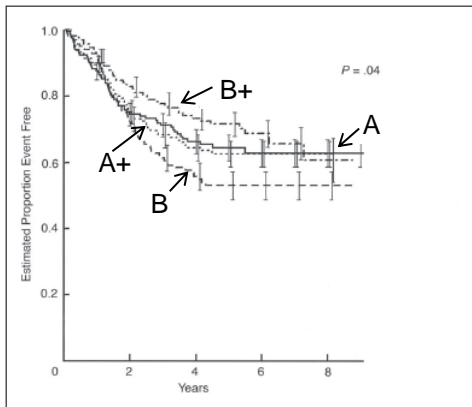
Risc relatiu d'aparició d'esdeveniments en els quatre braços, considerant al braç A com a braç de referència o tractament estàndard:

	RR	IC (95%)	p
Braç A+ (n=168)	1	0,71 a 1,5	0,88
Braç B (n=167)	1,3	0,93 a 1,9	0,12
Braç B+ (n=170)	0,78	0,54 a 1,2	0,22

S'obtenen dades contradictòries a altres estudis previs ja que en afegir únicament ifosfamida sense mifamurtida els resultats de supervivència lliure de malaltia empitjoren. Cap dels resultats s'obté un valor estadísticament significatiu.

El risc augmenta en el braç B (afegir ifosfamida) i disminueix en el braç B + (afegir ifosfamida i mifamurtida), sense diferències estadísticament significatives. No s'observen diferències estadísticament significatives entre els grups per a la variable avaluada, SLE.

Els autors fan una anàlisi de factors pronòstic i comenten que l'edat, el sexe i la raça no es correlacionen amb l'SLE. Els pacients amb nivells de fosfatasa alcalina i lactat-deshidrogenasa per sobre del límit superior del normal tenien un pitjor pronòstic. Els pacients amb tumors primaris de l'esquelet apendicular distal tenien millor pronòstic, seguits dels tumors de l'esquelet apendicular proximal. Els pacients amb tumors axials tenien el pitjor pronòstic.



Braç A: Q sense ifosfamida i sense mifamurtida.
Braç A+: Q sense ifosfamida i amb mifamurtida.
Braç B: Q amb ifosfamida i sense mifamurtida.
Braç B+: Q amb ifosfamida i amb mifamurtida.

-Meyers 2008

Anàlisi de l'estudi INT-0133 als 4 i 6 anys. Els resultats s'analitzen l'agost de 2005. En aquesta data 240 dels 662 pacients havien presentat un esdeveniment.

Té com a objectiu comparar la quimioteràpia de tres fàrmacs amb cisplatí, doxorubicina i metotrexat amb la quimioteràpia de quatre fàrmacs amb cisplatí, doxorubicina, metotrexat i ifosfamida per al tractament de l'osteosarcoma. També es vol determinar si l'addició de mifamurtida a la quimioteràpia millora la supervivència lliure d'esdeveniments (SLE) i l'SG en pacients recentment diagnosticats amb osteosarcoma.

Meyers et al. J Clinical Oncology. 2008; 26(4):633-638.

- Nombre de pacients: 662 pacients (361 homes i 301 dones).
- Disseny: Mateix assaig que afegeix dades de seguiment a major temps, es van reanalitzar les dades d'SLE i s'avalua la variable SG.
- Variables: SLE i SG. L'SG es defineix com el temps des de la inclusió en l'estudi fins a l'aparició de mort o últim contacte amb el pacient.
- Seguretat: Es registra la toxicitat per a tots els pacients en l'estudi.
- Tipus d'anàlisi: Corbes de supervivència de Kaplan-Meier.

Probabilitat d'SLE als 4 i 6 anys:

	Probabilitat d'SLE als 4 anys	Probabilitat d'SLE als 6 anys
Tota la cohort	66%	64%
Braç A	66%	64%
Braç A+	65%	63%
Braç B	60%	58%
Braç B+	74%	71%
Q sense ifosfamida (A i A+)	65%	63%
Q amb ifosfamida (B i B+)	67%	64%
Q sense mifamurtida (A i B)	63%	61%
Q amb mifamurtida (A+ i B+)	69%	67%

Probabilitat d'SG als 4 i 6 anys:

	Probabilitat de SG als 4 anys	Probabilitat de SG als 6 anys
Tota la cohort	81%	74%
Braç A	78%	71%
Braç A+	82%	75%
Braç B	77%	70%
Braç B+	86%	81%
Q sense ifosfamida (A i A+)	80%	73%
Q amb ifosfamida (B i B+)	82%	75%
Q sense mifamurtida (A i B)	78%	70%
Q amb mifamurtida (A+ i B+)	84%	78%

Anàlisi d'interacció de mifamurtida amb ifosfamida: segons aquesta anàlisi no hi ha interacció, a diferència de la interacció detectada en l'avaluació de 2005. S'havia predefinit el que es consideraria com a presència d'interacció un resultat de test d'interacció amb una $p < 0,10$ i es va obtenir una $p = 0,102$. L'anàlisi de les dades reportades el 2005 donava una $p = 0,049$.

Quan s'analitzen els esdeveniments, 217 dels 240 reportats estaven relacionats amb recurrència de la malaltia. La mediana de seguiment dels pacients va ser de 7,7 anys i es mostren resultats als 4 i 6 anys. No es van obtenir diferències estadísticament significatives entre l'SLE i l'SG.

Quan s'analitzen les corbes de supervivència i es comparen els pacients tractats amb Q amb o sense mifamurtida s'obté una millora en l'SG en el grup de mifamurtida ($p = 0,03$, HR: 0,71; 95% CI, 0,52-0,96).

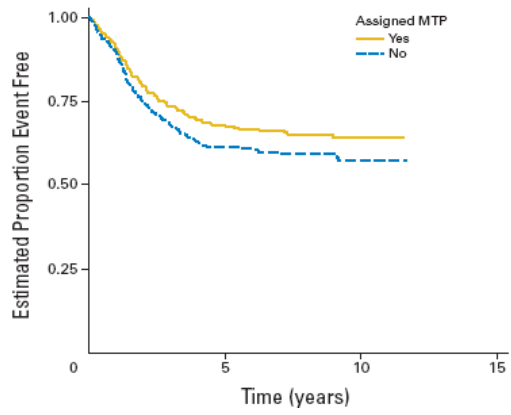
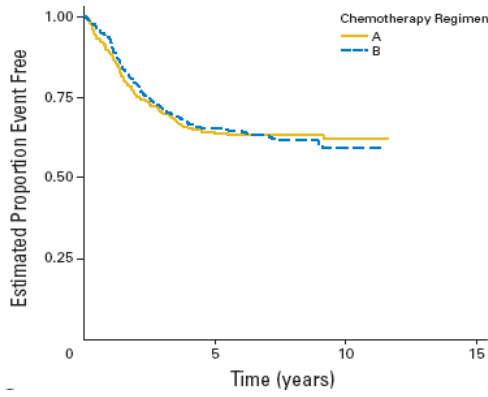
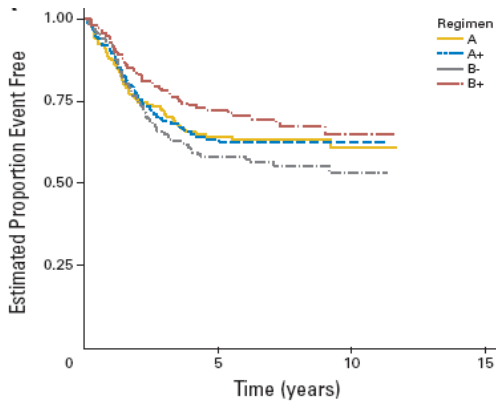
	HR	IC(95%)
SLE* de l'esquema A (sense ifosfamida)	0,99	0,69 a 1,4
SLE* de l'esquema B (amb ifosfamida)	0,65	0,45 a 0,93
SG** de l'esquema A (sense ifosfamida)	0,76	0,49 a 1,1
SG** de l'esquema B (amb ifosfamida)	0,66	0,43 a 1,0

*test d'hipòtesi de no-interacció, $p=0,102$

** test d'hipòtesi de no-interacció, $p = 0,60$

Els dos esquemes de quimioteràpia (amb i sense ifosfamida) semblen conferir el mateix risc de mort ($p=0.83$). El risc relatiu de mort per als pacients que van rebre mifamurtida és de 0,71 (95% CI 0,52-0,96 $p = 0.03$).

Quan s'analitza la localització de les metàstasis (pulmonars vs extrapulmonars) no s'observen diferències entre els grups.



-Informe EPAR de l'EMA:

Es descriu l'assaig pivot INT-0133, que va servir per a l'aprovació de mifamurtida a Europa.

EMA/CHMP/635781/2008 ASSESSMENT REPORT FOR MEPACT															
-Pèrdues: 303 per progressió de la malaltia en la seva majoria.															
-Tipus d'anàlisi: anàlisi per intenció de tractar.															
Resultados															
SL E	Dades 2003					Dades 2006					Dades 2007				
	MFM Nº PAC (esdeveniments)	NO MFM Nº PAC (esdeveniments)	p	HR	IC95 %	MFM Nº PAC (esdeveniments)	NO MFM Nº PAC (esdeveniments)	p	HR	IC95 %	MFM Nº PAC (esdeveniments)	NO MFM Nº PAC (esdeveniments)	p	HR	IC95 %
	338 (102)	340 (126)	0,2024 5	0,7 4	0,57- 0,96	338(107)	340 (133)	0,062 3	0,7 8	0,61- 1,01	338 (107)	340 (133)	0,058 6	0,7 8	0,61- 1,01
SG	Dades 2003					Dades 2006					Dades 2007				
	MFM Nº PAC (esdeveniments)	NO MFM Nº PAC (esdeveniments)	p	HR	IC95 %	MFM Nº PAC (esdeveniments)	NO MFM Nº PAC (esdeveniments)	p	HR	IC95 %	MFM Nº PAC (esdeveniments)	NO MFM Nº PAC (esdeveniments)	p	HR	IC95 %
	338 (63)	340 (85)	0,0183	0,6 7	0,48- 0,95	338(73)	340 (100)	0,035 2	0,7 2	0,53- 0,98	338 (73)	340 (100)	0,031 3	0,7 2	0,53- 0,97

RRA, NNT i HR per als grups tractats amb mifamurtida i sense mifamurtida als 6 anys:

	Q sense mifamurtida (A i B)	Q amb mifamurtida (A+ i B+)	RRA	NNT	p	HR (IC)
% pacients vius als 6 anys	70%	78%	8%	13	0,03	0,72 (0,53- 0,97)

Mifamurtida augmenta significativament l'SG de pacients amb diagnòstic recent osteosarcoma d'alt grau resecable. Segons les dades de l'assaig pivot, l'addició de mifamurtida a la quimioteràpia adjuvant va resultar en una reducció relativa del risc de mort del 28% (p = 0,0313 HR = 0,72 [95% IC: 0,53, 0,97]). (Dades en negreta d'SG 2007.)

Durant l'avaluació, el CHMP va trobar que hi havia una sèrie de resultats inexplicables i certa incertesa sobre l'efecte del tractament associats amb mifamurtida. En particular, es plantegen dubtes sobre la solidesa de les dades, el seguiment dels pacients segons el calendari previst, sobre l'existència d'interacció amb ifosfamida i sobre el mecanisme d'acció de mifamurtida.

També comenta que no hi ha dades de la resposta del tumor a la Q abans de la intervenció quirúrgica. Afegeix que seria interessant investigar l'efecte de la resposta histològica a la Q preoperatòria, ja que aquest és un factor pronòstic important.

El CHMP va convocar el Grup Assessor Científic (GAC) en oncologia per aclarir alguns punts. Respecte la interacció amb ifosfamida el GAC argumenta que, segons les dades presentades, sembla que no hi ha interacció però que es podrien plantejar nous estudis per confirmar-ho.

El GAC va convenir, basant-se en les dades d'eficàcia clínica presentada, que el tractament amb mifamurtida es va associar amb beneficis clínics significatius en la indicació proposada.

5.3-Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

5.3.1-Validesa interna. Limitacions de disseny i/o comentaris:

- L'estudi és obert. Si s'hagués decidit fer-lo cec i administrar placebo als pacients dels braços sense mifamurtida, aquests s'haurien hagut de desplaçar a l'hospital i tindrien una major manipulació d'accessos venosos durant les 36 setmanes que dura el tractament, que podria justificar el fet que l'estudi no sigui obert.

- Mifamurtida s'administra amb filtres de 3 micres. Des de juny de 1995 a gener de 1996 hi va haver falta de subministrament i es va decidir administrar mifamurtida sense filtre als pacients que ja havien iniciat el protocol. Els pacients que entraven en el protocol en aquest moment no van rebre mifamurtida i se'ls va considerar no complidors. A banda, dels 93 pacients que van entrar en període de manteniment 45 eren dels braços amb mifamurtida. D'aquests, 7 no van rebre mifamurtida, 13 van rebre menys del 90% de les dosis i 25 van rebre més del 90% de les dosis. Aquests pacients es van mantenir en la població d'anàlisi per ITT. Per compensar aquest període es va modificar l'estudi reclutant més pacients.

- L'objectiu principal de l'estudi és mesurar l'efecte sobre el temps lliure d'esdeveniment, que no obté un resultat amb diferències estadísticament significatives. Per això, en posteriors anàlisis es va analitzar la supervivència global. En la variable SG s'observen diferències estadísticament significatives entre pacients que han rebut o no mifamurtida, però fent subanàlisi s'observa que aquesta diferència només és significativa per al braç B+ (QT estàndard + ifosfamida i mifamurtida), no per el braç A+ (QT estàndard + mifamurtida).

- Hi ha una possible interacció entre l'addició d'ifosfamida i mifamurtida que pot afectar la interpretació dels resultats. En la primera anàlisi (Meyers, 2005), es refereixen a aquesta interacció com demostrada, mentre que en una altra anàlisi dels mateixos (Meyers, 2008) amb seguiment addicional d'un any sembla que no es troba aquesta interacció. De tota manera, l'anàlisi factorial requereix una mateixa direcció pel que fa als resultats, veiem efectes contraris si s'addiciona mifamurtida i ifosfamida (millora) respecte a ifosfamida sola (no millora) en l'anàlisi de la supervivència lliure de malaltia, la qual cosa indica que a aquest nivell hi ha interacció, que potser també afecta l'SG. L'estudi no estava dissenyat per dur a terme l'anàlisi que es va fer; tot i que prendre com a referència el braç A és correcte, la quantitat de pacients inclosos a cada braç no conferia potència suficient a l'estudi per detectar diferències.

- Hi ha un possible desequilibri entre els grups de pacients: l'aleatorització dels pacients per rebre o no mifamurtida es realitza en el moment d'entrar en l'assaig, però aquest medicament no és administrat fins a la fase de manteniment, en aquest període de temps un 10% de pacients van presentar esdeveniments adversos i morts. Les pèrdues no van ser equivalents. Així, 46 pacients assignats al grup que no havia de rebre mifamurtida no van arribar a entrar a la fase de manteniment, comparat amb 27 pacients assignats al grup amb mifamurtida que tampoc van arribar a entrar a la fase de manteniment. Això provoca un soroll estadístic que pot afavorir el grup que rep mifamurtida.

- L'informe de l'FDA Briefing document: Mifamurtide (2007) comenta que al protocol inicial no es parla de variables principals ni secundàries, i les deixa a desenvolupar en funció dels objectius que planteja, un cop obtinguts els resultats. Entre els objectius destacaria la determinació de la millora de la supervivència lliure de malaltia, però no es parla de la supervivència global.

- L'informe de l'FDA reporta 134 discrepàncies de dades (supervivència global i supervivència lliure de malaltia) segons l'origen de les dades: el laboratori o els formularis de recollida de dades de l'assaig revisats per l'FDA.

- L'informe de l'FDA també posa èmfasi respecte a l'existència de 26 pacients amb malaltia oncològica activa en l'últim contacte. Aquests pacients tenen alta probabilitat de mort i la seva distribució no és homogènia ja que 16 estaven assignats al grup de mifamurtida i 10 al que no conté mifamurtida. Això suposa una "censura" de dades sobre supervivència per a aquests pacients, que pot anar a favor dels resultats de mifamurtida.

- A la discussió és comentat que van decidir no incloure mifamurtida en els cicles previs a la intervenció quirúrgica perquè tenien la hipòtesi que mifamurtida podia proporcionar el major benefici quan la massa tumoral s'hagués eliminat macroscòpicament. És una hipòtesi no contrastada.

5.3.2- Aplicabilitat de l'assaig a la pràctica de l'hospital:

1. El protocol de l'assaig obliga a mesurar una sèrie de paràmetres objectius: temperatura > 38,1 °C, o PCR > 2 vegades valors normals, o calfreds visibles grau 2. Si el pacient no té algun d'aquests símptomes en 24 hores des de l'administració de mifamurtida s'augmenta la dosi segons protocol de 2 mg/m² a 3 mg/m². Aquesta dosi es pot augmentar fins a 4 mg/m² si és ben tolerada segons aquests paràmetres. L'anàlisi de les dades de l'assaig clínic no fa esment als resultats segons aquests canvis de dosi i la fitxa tècnica tampoc fa referència a això, recomanant únicament la dosi de 2 mg/m².

2. Pacient pediàtric: El protocol de tractament és el proposat per la Societat Espanyola d'Hematologia i Oncologia Pediàtrica de Sarcoma Osteogènica amb Malaltia Localitzada (SEHOP-SO-2010), que inclou metotrexat a altes dosis amb rescat d'àcid folínic, doxorubicina i cisplatí. Aquest protocol és el mateix que el braç A+ de l'assaig pivot, subgrup que no ha obtingut diferències significatives respecte al protocol sense mifamurtida.

3. Pacient adult jove: Hi ha diferents opcions de tractament:

- Cisplatí (1 dia)+ doxorubicina (x3 dies) /21 dies, amb possible addició de metotrexat.
- Metotrexat a altes dosis c/28 dies.
- Ifosfamida durant 5 dies c/21 dies.
- Cisplatí (1 dia)+ ifosfamida (x3 dies) /21 dies.
-

5.3.3-Rellevància clínica dels resultats:

S'obté una diferència significativa en SG a favor de l'addició de mifamurtida.

5.4-Guies de pràctica clínica

- Protocol de tractament del sarcoma osteogènic amb malaltia localitzada en nens (SEHOP-SO-2010): A la modificació del seu protocol anterior introdueixen mifamurtida en el tractament. El protocol va ser aprovat abans de la distribució de mifamurtida a l'Estat espanyol i de l'anàlisi de diversos organismes (NICE, Scottish Medicines Consortium, etc).

-Guia SEOM (2013): l'addició de mifamurtida a l'esquema MAP després de la cirurgia millora la SLE (67 vs 61%, $p = 0.08$) i la SG (78 vs 70%, $p = 0.03$) als 6 anys, d'acord els resultats de l'assaig fase III que va incloure pacients fins a 30 anys. Aquests resultats fan aconsellable l'ús d'aquest fàrmac en pacients amb osteosarcoma localitzat fins a l'edat descrita.

- Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS, 2017): l'addició de mifamurtida a l'esquema MAP després de la cirurgia millora la supervivència global a 6 anys (78 vs 70%), sense una millora estadísticament significativa de la supervivència lliure de malaltia, en base a l'assaig clínic fase III. Aquest fàrmac està aprovat a Europa, però no als Estats Units, per a ser afegir al tractament adjuvant en pacients fins a 30 anys i amb malaltia localitzada.

-ESMO-PaedCan-EURACAN Guia de pràctica clínica per al diagnòstic, tractament i seguiment dels sarcomes ossis (2018): mifamurtida afegida a la quimioteràpia adjuvant es va associar a una millora significativa en la supervivència global i una tendència a la millora no significativa en la supervivència lliure d'esdeveniments en un assaig clínic aleatoritzat. Mifamurtida ha estat aprovada per la EMA per a pacients < 30 anys amb osteosarcoma localitzat completament resecat, però no està finançat a tots els països de la UE. No hi ha consens sobre l'ús d'aquest fàrmac, donada la manca de força de les dades de l'únic assaig clínic disponible actualment. Es requereixen més estudis per a identificar algun subgrup de pacients que podrien beneficiar-se dels agents modificadors immunes.

- NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology. Bone Cancer. (2019): Es revisen les diferents combinacions de citostàtics. L'addició de mifamurtida a la quimioteràpia ha estat avaluada en pacients amb osteosarcoma i s'associa a una millora estadísticament significativa de la supervivència global a 6 anys (70 vs. 78%) i una tendència a una millor supervivència lliure d'esdeveniments en pacients amb osteosarcoma resecable no metastàtic. No obstant això, la millora en la supervivència no va ser estadísticament diferent en pacients amb malaltia metastàtica. Mifamurtida no està aprovada per la FDA en el tractament de pacients amb osteosarcoma.

5.5-Avaluacions per organismes independents

- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): a 26 d'octubre de 2011 conclou que es recomana mifamurtida com a opció en la quimioteràpia combinada adjuvant després de la cirurgia en el tractament de l'osteosarcoma d'alt grau no metastàtic i resecable després d'una resecció quirúrgica completa en nens, adolescents i adults joves, i quan mifamurtida estigui disponible al NHS a un cost reduït conforme al Patient Access Scheme (PAS).

- Scottish Medicines Consortium: a 8 de juliol del 2011 conclou que s'accepta l'ús de mifamurtida en el NHS Scotland en la quimioteràpia combinada adjuvant després de la cirurgia en el tractament de l'osteosarcoma d'alt grau no metastàtic i resecable després d'una resecció quirúrgica completa en nens, adolescents i adults joves. La recomanació té en compte els

beneficis d'un PAS que millori la cost-efectivitat de mepolizumab i està supeditada a la disponibilitat d'aquest PAS.

- Haute Autorité de Sante (HAS): el Comitè de transparència no recomana la inclusió de mifamurtida en el llistat de fàrmacs aprovats per a ús hospitalari i diversos serveis públics. En base a la documentació facilitada, el benefici real de mifamurtida és insuficient per ser finançat.

5.4.4-Altres

- La Revue Prescrire: a desembre de 2010 conclou que mifamurtida no ha demostrat la seva eficàcia, que només s'ha realitzat un sol estudi en el qual no es pot descartar la interacció amb ifosfamida i que té alguns efectes adversos potencialment greus. Per aquestes raons no recomana el seu ús.

6-Avaluació de la seguretat

6.1-Descipció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Les dades de seguretat en monoteràpia es van obtenir de 248 pacients durant estudis previs, la majoria en pacients amb malaltia avançada. Les reaccions adverses més freqüents van ser calfreds, pirèxia, fatiga, nàusees, taquicàrdia i cefalea. En l'assaig pivot (INT-0133) només es van recopilar els efectes adversos greus.

Reaccions adverses associades a mifamurtida en > 1/100 pacients	
Infeccions i infestacions	Freqüent: sèpsia, cel·lulitis, nasofaringitis, infecció del punt d'inserció del catèter, infecció del tracte respiratori superior, infecció del tracte urinari, faringitis, infecció per virus <i>Herpes simplex</i> .
Neoplàsia benigna, maligna i inespecífica	Freqüent: dolor oncològic
Alteracions sanguínies i del sistema limfoide	Molt freqüent: anèmia Freqüent: leucopènia, trombocitopènia, granulocitopènia, neutropènia febril
Alteracions del metabolisme i nutrició	Molt freqüent: anorèxia Freqüent: deshidratació, hipokalèmia, disminució de l'apetit
Alteracions psiquiàtriques	Freqüent: estat confusional, depressió, insomni, ansietat
Alteracions del sistema nerviós	Molt freqüent: cefalea, mareig Freqüent: parestèsia, hipoestèsia, tremolor, somnolència, letargia
Alteracions oculars	Freqüents: visió borrosa
Trastorns de l'oïda i del laberint	Freqüents: vertigen, tinnitus, pèrdua d'audició
Alteracions cardíques	Molt freqüents: taquicàrdia Freqüents: cianosi, palpitations
Trastorns vasculars	Molt freqüents: hipertensió, hipotensió Freqüents: flebitis, rubefacció, pal·lidesa
Trastorns respiratoris	Molt freqüent: dispnea, taquipnea, tos Freqüents: embassament pleural, dispnea exacerbada, tos productiva, hemoptisi, sibilàncies, epistaxi, dispnea d'esforç, congestió sinusal, congestió nasal, dolor faringolaringi
Trastorns gastrointestinals	Molt freqüent: vòmits, diarrea, restrenyiment, dolor abdominal, nàusees Freqüents: dolor abdominal en la part superior, dispèpsia, distensió abdominal, dolor abdominal en la part inferior
Trastorns hepatobiliars	Freqüents: dolor hepàtic
Trastorns de la pell i teixit subcutani	Molt freqüent: hiperhidrosi Freqüents: exantema, pruija, eritema, alopecia, sequedat de la pell
Trastorns musculoesquelètics i del sistema conjuntiu	Molt freqüent: miàlgia, artràlgia, dolor d'esquena, dolor en extremitats. Freqüents: espasmes musculars, dolor de coll, dolor engonal, dolor ossi, dolor d'espatlles, dolor de paret toràcica, rigidesa musculoesquelètica.
Trastorns renals i urinaris	Freqüents: hematúria, disúria, polaquiúria
Trastorns de l'aparell reproductor i de la mama	Freqüents: dismenorrea
Trastorns generals i alteracions en el lloc d'administració	Molt freqüent: febre, calfreds, fatiga, hipotèrmia, dolor, malestar, astènia, dolor toràcic Freqüents: edema perifèric, edema, inflamació de les mucoses, eritema en el lloc de perfusió, reacció en el lloc de perfusió, dolor en el lloc del catèter, malestar toràcic, sensació de fred.
Exploracions complementàries	Freqüents: disminució de peso
Procediments mèdics y quirúrgics	Freqüents : dolor posterior al procediment

Molt freqüent: $\geq 1/10$
Freqüent $\geq 1/100$ a $< 1/10$

A l'INT-0133 els esdeveniments adversos de grau 3/4 reportats va ser: baix recompte sanguini (47% neutròfils absoluts, 24% leucòcits, 29% plaquetes), estomatitis (46%), infeccions (22%), alteració d'enzims hepàtics (33% GOT, 52% GPT).

Altres efectes adversos amb una incidència >10% van ser nàusees i vòmits (18%) i pèrdua objectiva d'audició (12%). Aquests efectes es van donar de manera similar en els pacients del grup amb i sense mifamurtida, amb excepció de la pèrdua objectiva d'audició, que va ser del 12% vs el 7% amb i sense mifamurtida, respectivament (p=0,0478) (N=24).

Taula resum dels efectes adversos grau 3/4 més significatius:

	A n=172 (%)	A+ n=168 (%)	B n=167 (%)	B+ n=170 (%)	Total
Neoplasies secundàries	4 (2%)	4 (2%)	3 (2%)	3 (2%)	14 (2%)
Estomatitis	94 (54%)	82 (49%)	61 (37%)	73 (43%)	310 (46%)
Diarrea	6 (3%)	3 (2%)	5 (3%)	11 (6%)	25 (4%)
Nàusees i vòmits	36 (21%)	33 (20%)	23 (14%)	24 (14%)	118 (17%)
Infeccions	48 (28%)	40 (23%)	33 (20%)	40 (23%)	154 (23%)
Febre	5 (3%)	2 (1%)	3 (2%)	4 (2%)	14 (2%)
Ototoxicitat objectiva*	8 (5%)	26 (16%)	16 (10%)	13 (8%)	63 (9%)
Ototoxicitat subjectiva*	1 (1%)	10 (6%)	1 (1%)	2 (1%)	14 (2%)

Destaca l'aparició d'ototoxicitat associada al protocol amb mifamurtida, sobretot en el braç A+.

	A n=172 (%)	A+ n=168 (%)	RAR	p	NNH
Ototoxicitat objectiva*	8 (5%)	26 (16%)	0,11	p<0,05	9 (6 a 22)
Ototoxicitat subjectiva*	1 (1%)	10 (6%)	0,05	p<0,05	19 (10 a 60)
	B n=167 (%)	B+ n=170 (%)	RAR	p	NNH
Ototoxicitat objectiva*	16 (10%)	13 (8%)	0,02		NS
Ototoxicitat subjectiva*	1 (1%)	2 (1%)	0,005		NS

En l'estudi INT-0133, es descriu un increment del nombre de transfusions sanguínies administrades en la fase de manteniment al braç B + comparat amb el braç B (341 vs 275). En el braç B també es van necessitar més transfusions de plaquetes i les necessitats de nutrició parenteral total també van ser majors en el grup amb mifamurtida.

Durant l'assaig INT-0133 van abandonar l'assaig 11 pacients per aparició d'esdeveniments adversos. Com era esperat el braç B (que a més incloïa ifosfamida) es va associar a més abandonaments que el grup A. L'addició de mifamurtida no va incrementar el nombre d'abandonaments per toxicitat, encara que de forma global es va observar un major nombre d'abandonaments en el grup de pacients que van rebre mifamurtida, en molts casos relacionats amb els tremolors i febre associats a l'administració de mifamurtida (no s'especifiquen els números a l'EPAR).

6.3-Precaucions d'ús en casos especials

Pacients pediàtrics

S'han establert la seguretat i l'eficàcia de mifamurtida en nens a partir de 2 anys. Mifamurtida no està recomanada per al seu ús en nens menors de 2 anys, a causa de l'absència de dades sobre l'eficàcia i la seguretat en aquest grup d'edat.

Pacients d'edat avançada

Cap dels pacients tractats en els estudis d'osteosarcoma tenia 65 anys o més i en l'assaig aleatoritzat de fase III només es van incloure pacients fins a 30 anys. En conseqüència, no es disposa d'informació suficient per recomanar l'ús de mifamurtida en pacients majors de 30 anys.

Pacients amb insuficiència renal o hepàtica

La insuficiència renal de lleu a moderada (aclarament de creatinina >30mL/min) o la insuficiència hepàtica (Child-Pugh A o B) no produeixen efectes clínicament importants en la farmacocinètica de la mifamurtida; per tant, no són necessaris ajustaments en la dosi en aquests pacients.

Donat que la variabilitat en la farmacocinètica de la mifamurtida és major en els pacients amb insuficiència hepàtica moderada, i que les dades de seguretat són limitades en aquests pacients, es recomana precaució quan s'administri mifamurtida a pacients amb insuficiència hepàtica moderada.

Com que no es disposa de dades farmacocinètiques de mifamurtida en pacients amb insuficiència renal o hepàtica greus, es recomana precaució quan s'administri mifamurtida a aquests pacients. Es recomana la vigilància contínua de la funció renal i hepàtica si s'utilitza mifamurtida un cop finalitzada la quimioteràpia, fins completar tot el tractament.

Embaràs

No hi ha dades sobre l'ús de mifamurtida en dones embarassades. Els estudis realitzats en animals són insuficients respecte a la toxicitat per a la reproducció. No es recomana l'ús de mifamurtida durant l'embaràs, ni en dones en edat fèrtil que no utilitzin un mètode anticonceptiu eficaç.

Lactància

No es coneix si mifamurtida s'excreta a través de la llet materna. No hi ha estudis en animals que hagin avaluat l'excreció del fàrmac en la llet. La decisió de continuar o suspendre la lactància o el fàrmac s'ha de prendre tenint en compte els efectes beneficiosos de la lactància per al nen i el benefici del tractament per a la mare.

Fertilitat

No s'han portat a terme estudis específics sobre la funció reproductiva, la toxicitat perinatal i el potencial carcinogènic.

Contraindicacions

Hipersensibilitat al principi actiu a algun dels excipients. Ús simultani amb ciclosporina o altres inhibidors de la calcineurina. Ús simultani amb antiinflamatoris no esteroïdals en altes dosis (AINE, inhibidors de la ciclooxigenasa).

Interaccions

S'han realitzat estudis limitats de la interacció de mifamurtida amb quimioteràpia. Encara que aquests estudis no són concloents, no existeixen evidències que mifamurtida interfereixi amb els efectes antitumorals de la quimioteràpia o viceversa.

Es recomana separar els horaris d'administració de mifamurtida i doxorubicina o altres medicaments lipofílics quan s'utilitzen en el mateix règim quimioterapèutic. L'ús de mifamurtida en combinació amb ciclosporina o altres inhibidors de la calcineurina està contraindicat a causa del seu suposat efecte sobre els macròfags esplènics i la funció fagocítica mononuclear.

Així mateix, s'ha demostrat in vitro que els AINE en altes dosis (inhibidors de la ciclooxigenasa) poden bloquejar l'efecte d'activació dels macròfags de la mifamurtida liposomal. Per tant, l'ús d'AINE en altes dosis està contraindicat, ja que la mifamurtida actua per estimulació del sistema immune, s'ha d'evitar l'ús crònic o rutinari dels corticosteroides durant el tractament amb mifamurtida.

Els estudis d'interacció in vitro demostren que la mifamurtida no inhibeix l'activitat metabòlica del citocrom P450 en microsomes hepàtics humans. La mifamurtida no indueix l'activitat metabòlica o

la transcripció del citocrom P450 en cultius primaris d'hepatòcits humans. Per tant, no s'espera que la mifamurtida interactuï amb el metabolisme de substàncies que són substrats hepàtics del citocrom P450.

En un ampli assaig aleatoritzat controlat, en el qual es va utilitzar mifamurtida administrada a la dosi recomanada i en combinació amb altres medicaments amb potencial toxicitat renal (cisplatí, ifosfamida) o hepàtica coneguda (metotrexat a altes dosis, ifosfamida), no es va observar un augment de la toxicitat i no hi va haver necessitat d'ajustar la dosi de mifamurtida.

7-Àrea econòmica

7.1-Cost del tractament. Cost incremental.

	Mifamurtida
Presentació	Vial de 4 mg
Preu unitari (PVL notificat +IVA)	2.816,32€
Posologia	2 mg/m ²
Cost per dosi	2.816,32€
Cost tractament complet (48 dosis)	135.183,36€
Costos associats	**
Cost incremental per pacient	135.183,36€

Càlculs amb una superfície corporal 2m². Donada la baixa incidència es considera que no es podran optimitzar vials citant els pacients el mateix dia.

**A banda del cost d'adquisició del fàrmac, com a despeses associades al tractament cal considerar el cost de l'administració del fàrmac, el monitoratge durant el període de supervivència lliure d'esdeveniments, el tractament d'efectes adversos durant el període de supervivència sense progressió posterior a la durada de la quimioteràpia i el cost de la teràpia de suport després de la progressió de la malaltia.

7.2-Cost eficàcia incremental (CEI). Dades pròpies.

Cost eficàcia incremental (CEI)							
Ref.	Resultat	Variable avaluada	Amb MFM	Sense MFM	NNT (IC 95%)	Cost incremental	CEI (IC95%)
Assaig pivot	secundari	SG als 6 anys	78%	70%	13 (7 a 84)	135.183,36€	1.757.383,68 € (946.283,52 – 11.355.402,24 €)

Segons les dades d'eficàcia de l'assaig pivot i el cost del tractament, per cada pacient addicional que visqui als 6 anys, el cost addicional estimat és de 1.793.669 €, encara que també és compatible amb un CEI de 965.822 € i d'11.589.863 €.

7.3-Cost eficàcia incremental. Estudis publicats

Es disposa de l'avaluació econòmica del NICE (octubre 2011). Es va obtenir un resultat de 36,000£ per QALY guanyat, fet que supera el llindar de 30,000£ definit per la NICE. No obstant això, donada la novetat del mecanisme d'acció del fàrmac, de tractar-se d'una malaltia poc freqüent amb pocs avanços i el potencial benefici en la vida dels pacients, familiars i la societat, consideren que mifamurtida pot ser considerada cost-efectiva.

Es disposa d'una anàlisi de la cost-efectivitat de mifamurtida publicada al 2014 per Brosa et al. Per fer l'anàlisi van fer servir un model de Markov amb la quimioteràpia estàndard sense mifamurtida com a comparador, els costos dels medicaments a Espanya i les dades d'eficàcia de l'estudi pivot INT-0133. La perspectiva va ser la del Sistema Nacional de Salut (SNS) i l'horitzó temporal en el cas base de 60 anys. Els resultats mostren que l'augment de 1,33 (descomptat)-3,03 (no descomptat) anys de vida ajustats per qualitat (QALY, de l'anglès quality-adjusted life year) té un cost addicional de 102.000 €. Els autors conclouen que mifamurtida té un cost assumible pel SNS perquè el seu cost per QALY està en el límit baix dels valors obtinguts amb altres medicaments orfes (<100.000 €).

7.4-Estimació del nombre de pacients a l'any candidats al tractament, impacte pressupostari anual

L'osteosarcoma representa aproximadament el 0,2% de totes les malalties oncohematològiques. Una revisió de les dades provinents del programa Surveillance, Epidemiology and End Results del National Cancer Institute, reporta una incidència de 4,4 casos nous d'osteosarcoma per any per milió de persones entre 0 i 24 anys d'edat (s'inclou malaltia localitzada i metastàtica).

Segons dades recollides al nou protocol de la SEHOP, es podria esperar una incidència de 15 pacients nous/any amb malaltia localitzada en la població estudiada de 4 a 20 anys. Prenent com a referència les dades de l'Institut Nacional d'Estadística, nombre d'habitants de 4 a 20 anys a dia 1 de gener de 2011 = 7.642.919 habitants, s'estima una incidència d'1,96 casos/milió d'habitants/any.

Es fan els càlculs amb les dues fonts prenent com a referència una població de 2.413.175 habitants a Catalunya de 0 a 29 anys segons dades de l'Institut d'Estadística de Catalunya (Idescat) i s'obtenen 4,72-10,61 casos nous/any.

Nombre anual de pacients	Cost incremental per pacient	Impacte pressupostari anual
5-10	135.183,36€	675.916,8 – 1.351.833,6€

8-Bibliografia

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fitxa tècnica de Mepact®, disponible a: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/p/08502001/08502001_p.pdf. Última consulta el 28.11.2019.
2. Informe EMA: Assessment report for MEPACT. International Nonproprietary Name: mifamurtide. Procedure No. EMEA/H/C/000802. <http://www.ema.europa.eu> (consultada 01.07.2019).
3. Informe de FDA: FDA Briefing Document, May 9, 2007, Oncologic Drugs Advisory Committee NDA 022092, Mifamurtide (muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine, MTP-PE), INT 0133 Cooperative Group Protocol, Immuno-Designed Molecules, Inc (IDM Pharma, Inc.), Division of Biologic Oncology Products, Office of Oncology Drug Products, Center for Drug Evaluation and Research, U.S., U.S. Food and Drug Administration. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (consultada 02.11.2010).
4. Informe de NICE en l'avaluació de mifamurtida, publicada el 26 d'octubre de 2011 i revisada el gener de 2014 . Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta235/resources/mifamurtide-for-the-treatment-of-osteosarcoma-pdf-82600372273093>. Última consulta el 28.11.2019.
5. Kager et al. Review of mifamurtide in the treatment of patients with osteosarcoma. Therapeutics and Clinical Risk Management 2010;6 279–286.
6. Frampton, JE. Mifamurtide; A Review of its Use in the Treatment of Osteosarcoma. Paediatric Drugs, 2010;12 (3): 141-154.
7. Meyers, PA. Muramyl tripeptide (mifamurtide) for the treatment of osteosarcoma. Expert Rev. Anticancer Ther.2009; 9(8): 1035–1049.
- 8 NCCN Clinical Practice guidelines in oncology. Bone Cancer. The National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf (accés 01.07.2019).
9. ESMO Guidelines Committee, PaedCan and ERN EURACAN. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(Supplement_4):iv79-iv95.
10. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediàtrica (SEHOP). Protocolo de tratamiento del sarcoma osteogénico con enfermedad localizada en niños SEHOPO-SO-2010. Edició: maig 2010.
11. Redondo A, Bagué S, Bernabeu D, Ortiz-Cruz E, Valverde C, Alvarez R, et al. Malignant bone tumors (other than Ewing's): clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up by Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). Cancer Chemother Pharmacol. 2017;80(6):1113-31.
12. Mifamurtide. Inefficace sur les ostéosarcomes et dangereux. La Revue Prescrire. Desembre 2010.Tom 30, núm. 326. 889-892.

13. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA: Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer* 115 (7): 1531-43, 2009.
14. Scottish Medicines Consortium (SMC). Informe d'avaluació de mifamurtida, revisat el 11.07.2011. Disponible a: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2005/mifamurtide_mepact_resubmission_final_july_2011_for_website.pdf. Última consulta el 28.11.2019.
15. Haute Autorité de Santé (HAS). Informe d'avaluació de mifamurtida, revisat el 17 de novembre de 2010. Disponible a: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-11/mepact_ct_8306.pdf. Última consulta el 28.11.2019.
16. Brosa M, García del Muro X, Mora J, Villacampa A, Pozo-Rubio T, Cubells L et al. Orphan drugs revisited: cost-effectiveness analysis of the addition of mifamurtide to the conventional treatment of osteosarcoma. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015 Apr;15(2):331-40.
17. 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
18. 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.

Annex-1

	Drug (Dose)	Induction Phase (Weeks 0-9)	Maintenance Phase (Weeks 12-36)	
		Number of Doses/Courses	Number of Doses/Courses	Duration of Treatment
Regimen A				
	DOXO (25 mg/m ² /day x 3)	2	4	20 Weeks
	CDDP (120 mg/m ²)	2	2	20 Weeks
	IFOS (1.8 g/m ² /day x 5)	None	None	
	MTX (12 g/m ²)	4	8	20 Weeks
	L-MTP-PE (2 mg/m ²)	None	None	
Regimen A + L-MTP-PE				
	DOXO (25 mg/m ² /day x 3)	2	4	20 Weeks
	CDDP (120 mg/m ²)	2	2	20 Weeks
	IFOS (1.8 g/m ² /day x 5)	None	None	
	MTX (12 g/m ²)	4	8	20 Weeks
	L-MTP-PE (2 mg/m ²)	None	48	36 Weeks ^b
Regimen B				
	DOXO (25 mg/m ² /day x 3)	2	4	27 Weeks
	CDDP (120 mg/m ²)	None	4	27 Weeks
	IFOS (1.8 g/m ² /day x 5)	2	3	27 Weeks
	MTX (12 g/m ²)	4	8	27 Weeks
	L-MTP-PE (2 mg/m ²)	None	None	
Regimen B + L-MTP-PE				
	DOXO (25 mg/m ² /day x 3)	2	4	27 Weeks
	CDDP (120 mg/m ²)	None	4	27 Weeks
	IFOS (1.8 g/m ² /day x 5)	2	3	27 Weeks
	MTX (12 g/m ²)	4	8	27 Weeks
	L-MTP-PE (2 mg/m ²)	None	48	36 Weeks ^b

^a Patients underwent definitive surgery during Weeks 10-11, during which they received no study medication.

^b Twice weekly for 12 weeks, then once weekly for 24 weeks