

# TEMSIROLIMUS

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario de Guadalajara)  
23/06/2009

## 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

**Autores:** Elena Luque López (Residente de 2º año), Marta Blasco Guerrero (FEA Farmacia), Ana Horta Hernández (responsable del Servicio de Farmacia).

**Tipo de informe:** P. Basado en el informe para la comisión de farmacia y terapéutica de temsirolimus para carcinoma renal metastásico del Hospital Son Dureta<sup>4</sup>.

**Fecha de redacción:** Junio 2009

## 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

**Facultativo que efectuó la solicitud:** Dr. Javier Cassinello (Jefe de Sección del Servicio de Oncología)

**Justificación de la solicitud:** Tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma renal avanzado que presenten como mínimo 3 de los factores de riesgo pronósticos

**Fecha recepción de la solicitud:** 28 de enero de 2009

## 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO <sup>1</sup>

**Nombre genérico:** Temsirolimus (TMS)

**Nombre comercial:** Torisel®

**Laboratorio:** Wyeth

**Grupo terapéutico:** Antineoplásicos, inhibidores de la proteinkinasa

**Código ATC:** L01XE09

**Vía de administración:** Perfusión intravenosa

**Tipo de dispensación:** Uso hospitalario

Presentaciones y precio					
Nombre comercial	Composición	Excipientes	Presentación	Unidades	PVL/unidad (+4% IVA)
Torisel® vial 30 mg	Temsirolimus	Etanol anhidro Tocoferol Propilenglicol Ácido cítrico anhidro DVTE: etanol anhidro, polisorbato, macrogol 80	1 vial 1,2 ml de concentrado de fármaco + 1 vial 1,8 ml de disolvente	1	949,17€

## 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA

### 4.1 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMA<sup>2</sup>: Aprobado 19/11/07.

Tratamiento de primera línea de pacientes que presentan carcinoma de células renales avanzado que presenten como mínimo tres de seis factores de riesgo pronósticos:

- menos de 1 año entre el diagnóstico inicial y el tratamiento
- índice de Karnofsky=60-70
- hemoglobina por debajo del límite inferior de la normalidad
- calcemia corregida > 10 mg/dl
- lactato deshidrogenasa > 1.5 veces el límite superior de la normalidad
- más de una zona metastásica

FDA<sup>3</sup>: Aprobado 30/05/2007. Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado.

#### 4.2 Mecanismo de acción

Temsirolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en células de mamíferos). Se une a la proteína intracelular FKBP-12 y el complejo resultante se une a mTOR bloqueando su actividad fosforiladora, deteniendo el ciclo celular tumoral en G1. Esta interrupción del ciclo se debe a la inhibición selectiva de la traducción de proteínas reguladoras del ciclo celular como las ciclinas. También disminuye los niveles de HIF (factor inducible por la hipoxia) y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), disminuyendo la capacidad de adaptación tumoral a la hipoxia y bloqueando el proceso de angiogénesis.

#### 4.3 Farmacocinética

El principal metabolito de temsirolimus es sirolimus, de igual potencia y mayor semivida. La principal vía de eliminación son las heces (78%) seguido de la vía renal (4.6%).

#### 4.4 Posología y forma de administración

La dosis recomendada de temsirolimus es de 25 mg/semana administrado en perfusión intravenosa de 30-60 min. Se recomienda premedicar al paciente con un antihistamínico intravenoso para reducir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Modificación de la dosis: el tratamiento de las reacciones adversas puede precisar la interrupción temporal y/o la reducción de la dosis de temsirolimus. Si la reacción no se controla con el retraso de la dosis, se pueden hacer reducciones de 5 mg/semana.

#### 4.5 ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS DISPONIBLES:

El carcinoma de células renales ha experimentado un aumento en su incidencia en los últimos años. La única opción curativa para esta enfermedad neoplásica sigue siendo la cirugía. En aquellos enfermos con enfermedad avanzada, las posibilidades terapéuticas han sido escasas debido a las resistencias de estos tumores a los tratamientos sistémicos convencionales. El tratamiento se ha centrado en la inmunoterapia (interleukina, interferón, a diferentes dosis), con escasas respuestas (tasas de respuesta < 20%) e importante toxicidad. En los últimos años, y debido al progresivo conocimiento de los mecanismos moleculares fundamentalmente a nivel de la proliferación y angiogénesis de la célula tumoral, ha habido un importante desarrollo de nuevos fármacos (sorafenib, sunitinib).<sup>4</sup>

Nombre	IFN $\alpha$	Sorafenib	Sunitinib	Bevacizumab + IFN $\alpha$	Temsirolimus
Presentación	Pluma 18 MUI	Comp. 200 mg	Cápsulas 12.5, 25 y 50 mg	Vial 100 y 400 mg + IFN $\alpha$	Vial 25 mg
Posología	Sem. 1: 3 MUI 3xsem Sem 2: 9 MUI 3xsem A partir sem 3: 18 MUI 3xsem	400 mg/12 h	50 mg/día x 4 sem + 2 sem de descanso	10 mg/Kg/día c/15 días + 9 MUI IFN 3xsem (52 semanas)	25 mg/sem
Características diferenciales	Via SC Autoadministrado por el paciente	Adm. oral  Estudios clínicos en 2ª línea.	Adm. oral  Estudios clínicos en cáncer renal de células claras avanzado. Pronóstico bueno e intermedio	Adm. perfusión iv.  Estudio clínicos en pacientes con pronóstico favorable.	Adm. perfusión iv  Estudios clínicos en pacientes con pronóstico desfavorable.

## 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

### 5.1 Ensayos clínicos disponibles

#### Ensayo pivotal:

- **Objetivo primario:** comparar la supervivencia global (SG) en los pacientes tratados con temsirolimus solo o temsirolimus combinado con IFN-alfa, con los pacientes control que recibían IFN-alfa.
- **Objetivos secundarios:** supervivencia libre de progresión (SLP), tasas de respuesta, índice de beneficio clínico, duración de la respuesta total y el tiempo hasta el fracaso del tratamiento.

<sup>5</sup>Hudes G et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma . N Engl J Med 2007;356:2271-81

-Nº de pacientes: **626**

-**Diseño:** Ensayo pivotal en fase III, abierto, aleatorizado y multicéntrico de tres ramas.

**Rama 1:** Interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) 18MU/3 veces por semana (empezando por 3MU, pasando a 9MU y si toleraba a 18MU)

**Rama 2 :** temsirolimus 15mg/semanal + IFN- $\alpha$  6MU/ 3 veces por semana

**Rama 3:** temsirolimus 25mg/semanal. Todos hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

-**Criterios de inclusión:** cáncer avanzado de células renales (confirmado histológicamente) estadio IV o recurrente, sin terapia previa (salvo nefrectomía y/o radioterapia); >18 años, Karnofsky de 60 o más, y al menos 3 de 6 factores de mal pronóstico: lactato deshidrogenasa >1.5 Límite Superior de la Normalidad (LSN), hemoglobina por debajo de la normalidad, calcio sérico corregido >10mg/dL, Karnofsky de 60 o 70, tiempo desde el diagnóstico a la aleatorización de menos de 1 año o metástasis en múltiples órganos

-**Criterios de exclusión:** neutrófilos <1500/mm<sup>3</sup>, plaquetas <100.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobina (Hb)<8g/dL, creatinina o bilirrubina total >1.5x LSN o > 3x LSN las transaminasas (x5 si metástasis hepáticas), colesterol total > 350mg/dL y triglicéridos > 400mg/dL; pacientes con metástasis cerebrales si requerían corticoides tras la cirugía o radioterapia o tenían una situación neurológica inestable, pacientes inmunocomprometidos (VIH+, VHB+, VHC+ o portadores salvo que sean Ag negativo)

-**Pérdidas:** 19 pacientes (10 en el brazo de interferón, 5 en el de la combinación y 4 en el de temsirolimus)

-**Premedicación:** administrar antihistamínico H1, por vía IV (ej. difenhidramina 25-50mg) 30 minutos antes de cada infusión de temsirolimus y con paracetamol, con o sin otro AINE, 1-2 horas antes del IFN-alfa.

-**Tipo de análisis:** Población por intención de tratar (ITT), estratificado por zona geográfica y nefrectomía previa)

Seguridad : ITT modificado (recibieron al menos una dosis (208/208/200)

#### Resultados

Variable evaluada	Interferón alfa n=207	Temsirolimus 25 mg n=209	Temsirolimus 15 mg+ IFN- $\alpha$ n=210	Hazard ratio IC 95%	P
<b>Principal:</b>					
- <b>Supervivencia global</b> (mediana) en meses (IC 95%)	7.3 (6.1-8.8)	10.9 (8.6-12.7)	8.4 (6.6-10.3)	0.78* (0.63-0.97) 0.96** (0.76-1.20)	0.0252*  0.6965**
<b>Secundarios:</b>					
- <b>Supervivencia libre de progresión</b> (meses IC 95%)					
▪ Según investigadores	1.9(1.9-2.2)	3.8 (3.6-5.2)	3.7 (2.9-4.4)	0.75(0.6-0.9) 0.78(0.63-0.95)	0.0028* 0.0129**
▪ Según evaluadores independientes:	3.1(2.2-3.8)	5.5 (3.9-7.0)	4,7(3,9-5.8)	0.66 (0.53-0.81) * 0.73(0.55-0.9) **	0.0001* 0.043**
- <b>Tasa de Respuesta</b> (n, %)					
▪ Según investigadores:					
Respuesta completa	3 (1.4)	0 (0)	0 (0)		
Respuesta parcial	14 (6.8)	18 (8.6)	25 (11.9)		
Enfermedad estable	64 (30.9)	121 (57.9)	94 (44.8)		
Respuesta objetiva(RC +RP)	17 (8.2)	18 (8.6)	25 (11.9)		
IC 95%	(4.5- 12.0)	(4.8-12.4)	(7.5-16.3)		
p respecto a IFN solo		0.8881	0.2273		
▪ Según evaluadores independientes:					
Respuesta completa	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Respuesta parcial	11 (5.3)	19 (9.1)	20 (9.5)		
Enfermedad estable	80(38.6)	133 (63.6)	109(51.9)		
Respuesta objetiva(RC +RP)	11 (5.3)	19 (9.1)	20 (9.5)		
IC 95%	(2.3-8.4)	(5.2-13.0)	(5.6-13.5)		
p respecto a IFN solo		0.1361	0.1062		

\* Del grupo de temsirolimus vs. Interferón alfa monoterapia

\*\*Del grupo combinado vs. Interferón alfa monoterapia

El efecto de temsirolimus en la supervivencia global fue mayor en pacientes menores de 65 años y en pacientes con un nivel de lactato deshidrogenasa mayor a 1.5 veces el límite superior de la normalidad.

## 5.2 Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

**Validez Interna:** es un estudio de media calidad (2 en la escala de A. JADAD) ya que el estudio no fue ciego. En este estudio, es justificable el que no fuera ciego ya que los grupos de tratamiento requieren premedicación diferente y presentan perfiles de toxicidad diferentes. A pesar de ello tiene un buen diseño y las variables medidas son robustas (supervivencia global). Al diseñar el estudio, el tratamiento estándar era el uso de citoquinas, por tanto el empleo de interferón alfa como comparador es adecuado.

## 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

En una revisión reciente de la Cochrane Library <sup>6</sup> (Enero-2008), se concluye que es el único fármaco que ha demostrado mejor supervivencia general, en pacientes con factores pronósticos deficientes o intermedios.

La agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía<sup>7</sup> ha emitido un informe sobre nuevas terapias en cáncer renal y concluye que Temsirolimus es el único nuevo fármaco que demuestra una mejoría en la supervivencia global respecto al tratamiento habitual (Interferón alfa).

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Según las Guías de Tratamiento publicadas por el NCCN (National Comprehensive Cancer Network)<sup>8</sup> para el Cáncer de Riñón en su última versión de enero de 2009 Temsirolimus estaría indicado como:

Tratamiento de 1ª línea de Carcinoma Renal tanto de células claras como no claras estadio IV de mal pronóstico (nivel de evidencia categoría 1).

Tratamiento de 1ª línea de Carcinoma Renal en otros grupos de riesgo (nivel de evidencia categoría 2 B).

Terapia de 2ª línea o cambio tras la progresión :

- Tras terapia con citoquinas (nivel de evidencia categoría 2 A)
- Tras terapia con inhibidores multikinasa, Sunitinib, Sorafenib (nivel de evidencia 2B)

**Algoritmo tratamiento cáncer renal 2008** (Adaptado de M Atkins, ASCO 2006; Bellmunt 2009)

Situación	Pacientes	Terapia (nivel 1)	Otras opciones
No tratados	Pronóstico bueno ó intermedio	Sunitinib Bevacizumab + IFN	IL-2 Sorafenib Ensayo clínico
	Mal pronóstico	Temsirolimus	Sunitinib Ensayo clínico
Refractario a:	Citoquinas	Sorafenib	Sunitinib Bevacizumab
	VEGF; mTor	Everolimus Ensayo clínico	Cualquiera

## 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

### 6.1 Descripción de los efectos adversos más significativos

En el estudio pivotal los efectos adversos más frecuentes fueron la astenia (51%), rash (47%), anemia (45%), náuseas (37%), hiperglicemia e hiperlipemia (26-7%), en general todos manejables. Los efectos adversos graves más frecuentes en el grupo del temsirolimus fueron (Todos-Grados 3-4) la estomatitis: 20%-7% y el edema periférico 27%-1.4%. En el grupo de pacientes tratados con interferón, fue mayor la incidencia de neutropenia, leucopenia, fiebre, escalofríos, anemia y astenia.

### 6.2 Precauciones de empleo

#### Pacientes pediátricos

No se han establecido su seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

#### Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste específico de la dosis. Los pacientes de edad avanzada podrían tener más probabilidades de presentar ciertas reacciones adversas, tales como edema y neumonía.

#### Insuficiencia renal e Insuficiencia hepática

No se recomienda el ajuste de la dosis de temsirolimus en pacientes que presentan insuficiencia renal. No se recomienda el uso de temsirolimus en pacientes que presentan insuficiencia hepática severa.

#### Uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)

Se han observado reacciones del tipo de edema angioneurótico en algunos pacientes tratados concomitantemente con temsirolimus e inhibidores de la ECA.

No se recomienda el uso concomitante con agentes que inducen e inhiben el metabolismo de CYP3A

## 7. AREA ECONÓMICA

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s					
	Medicamento				
	IFN $\alpha$	IFN $\alpha$ + Bevacizumab	Sunitinib	Sorafenib	Temsirolimus
<b>Precio unitario (PVL+IVA)</b>	Pluma 18 MUI 101,22 €	Vial bevacizumab 100 mg 355,4 € 400 mg 1323,8 € Pluma INF 18 MUI 101,22 €	176.80 € 30 cápsulas 50 mg	32,97 € 112 comp. 200 mg	949.17 € vial 25 mg
<b>Posología</b>	<b>Sem 1:</b> 3MUI 3x/sem; <b>Sem 2:</b> 9MUI 3x/sem; <b>A partir sem 3:</b> 18MUI 3x/sem.	10 mg/Kg/día c/15 días + 9 MUI IFN 3xsem (máximo 52 semanas)	50mg/día x 4 sem + 2 sem de descanso	400mg/12h	25 mg/semana
<b>Coste día</b>			176.80 €	131.88 €	
<b>Coste tratamiento completo</b> (Calculado para 6 sem)	1 pluma 18 MUI sem 1 2 plumas 18 MUI sem 2 3 plumas 18 MUI sem 3-6 <b>1518,3 €</b>	9 plumas 18 MUI + 700 mg/15 d de bevacizumab x 6 semanas <b>8080,9 €</b>	176.80 € x 4 semanas y descanso de 2 semanas= <b>4950€</b>	131.88 € x 6 semanas= <b>5538 €</b>	949.17 € x 6 sem= <b>5695 €</b>
<b>Coste incremental (diferencial)**respecto a la terapia de referencia</b>	-	<b>6.562,6 €</b>	<b>3.431,7 €</b>	<b>4.019,7 €</b>	<b>4.176,7 €</b>

Para un individuo de 70 Kg de peso.  
\*\*Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

El S<sup>o</sup> de Oncología, estimó en su solicitud que como máximo habría 5 pacientes candidatos al año.

## 8.- AREA DE CONCLUSIONES

**Temsirolimus** es el primer fármaco que ha demostrado aumentar la supervivencia global en pacientes con carcinoma de células renales avanzado y pronóstico pobre. Ha demostrado aumentar tanto la supervivencia global (de 7.3 a 10.9 meses) y la supervivencia libre de progresión (de 1.9 a 3.8 meses) respecto al tratamiento con interferón. Representa el primer fármaco de un nuevo grupo terapéutico para el tratamiento del cáncer renal.

Respecto a la seguridad, se tolera mejor que interferón. Sus efectos adversos más frecuentes son astenia, anemia, rash y náuseas.

Respecto al coste, temsirolimus resulta un poco más caro que los tratamientos de elección actuales para carcinoma renal de pronóstico bueno o intermedio (sorafenib, sunitinib).

### 8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

El Servicio de Farmacia recomienda incluir temsirolimus en guía según las indicaciones de la EMEA.

Para indicaciones no recogidas en ficha técnica, (tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, independientemente de su pronóstico o que hayan progresado a otras líneas de tratamiento) deberá adjuntarse a la solicitud un informe clínico que será evaluado por la Dirección médica para la autorización del tratamiento.

## 8.- BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup> Ficha Técnica Torisel®, disponible en ([www.agemed.es](http://www.agemed.es))

<sup>2</sup> EMEA: EPARs y scientific discussion. ([www.emea.europa.eu/index](http://www.emea.europa.eu/index)). Consultado Junio 2009.

<sup>3</sup> FDA label. ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)).

<sup>4</sup> Informe para la comisión de farmacia y terapéutica de temsirolimus para el tratamiento del carcinoma renal metastásico del Hospital Son Dureta.

<sup>5</sup> Hudes G et al, *Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma*. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81

<sup>6</sup> Coppin C, et al. "Tratamiento específico para el carcinoma de células renales avanzado". Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 2.

<sup>7</sup> O'Donnell Cortés B, et al. *Eficacia y seguridad de las nuevas terapias para el carcinoma metastásico de células renales claras*. [Internet]. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2007. Infore 11/2007. URL: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA>

<sup>8</sup> NCCN . *Practice guidelines in oncology. Kidney cancer. 2009*  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf)