

# TEMSIROLIMUS

## En carcinoma de células renales de mal pronóstico

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Llàtzer)  
Fecha 15/12/08

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

**Fármaco:** Temsirolimus

**Indicación clínica solicitada:** Tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado que presenten como mínimo tres de seis factores de riesgo pronósticos.

**Autores / Revisores:** Antonio Arriví y Margarita Nigorra

**Declaración Conflicto de Intereses de los autores:** No hay.

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

**Facultativo que efectuó la solicitud:** Dr Arriví / Dra González-Gragera

**Servicio:** Oncología

**Fecha recepción de la solicitud:** 29/10/08

### 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO.

**Nombre genérico:** Temsirolimus

**Nombre comercial:** Torisel

**Laboratorio:** Wyeth Pharma

**Grupo terapéutico.** Denominación: Inmunosupresores selectivos Código ATC: L04AA

**Vía de administración:** IV

**Tipo de dispensación:** Uso Hospitalario

**Vía de registro:** Centralizado

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Vial 25mg/ml 1 ml	1	659917.4	995.87 €	949.17 €

### 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

#### 4.1 Mecanismo de acción.

Temsirolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos). Se une a una proteína intracelular (FKBP-12), y el complejo proteína-temsirolimus se une e inhibe la actividad de mTOR, que controla la división celular. La inhibición de la actividad de mTOR provoca la detención del ciclo de división celular de las células tumorales tratadas en G1 por la interrupción selectiva de la traducción de ciertas proteínas reguladoras del ciclo celular. Temsirolimus también inhibe el desarrollo de vasos sanguíneos.

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

EMEA: 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). Aprobado 19/11/07.

FDA: Tratamiento del carcinoma de células renales avanzado. Aprobado 30/05/2007.

#### 4.3 Posología, forma de preparación y administración.

25 mg/semanales en perfusión IV de 30-60 minutos. Premedicación: antihistamínico IV (ej: dexclorfeniramina 5 mg) 30 minutos antes. Tratamiento hasta pérdida de beneficio clínico o toxicidad inaceptable.

Si reacción adversa, retrasar ciclo o reducir dosis en disminuciones de 5mg/semana.

Preparación: diluir el vial con el disolvente que incluye el envase y añadir a 250 ml de suero fisiológico. No utilizar bolsas ni dispositivos médicos de PVC.

Estabilidad: reconstituido 24h a temperatura <25°C y protegido de la luz. Diluido 6h a temperatura <25°C y protegido de la luz.

#### 4.4 Farmacocinética.

Tras una dosis única IV de 25 mg:

C<sub>max</sub>: 585ng/ml

AUC: 1627 ng.h/ml

V<sub>d</sub>: 172 l

Cl: 11.4 l/h

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%).

#### 4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital/mercado

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	Sunitinib	Sorafenib	Temsirolimus
Presentación	Caps 50, 25 y 12.5 mg	Comp 200 mg	Viales 30 mg
Posología	50 mg/día durante un mes seguido de descanso de 14 días	400 mg c/12h de forma continuada	25 mg IV semanales
Características diferenciales	Vía oral: más cómodo para el paciente y sin coste de administración, pero posibles problemas de cumplimiento  Estudios en pacientes con pronóstico favorable o intermedio		Vía IV en hospital de día: el paciente debe acudir cada semana y hay coste de administración, pero sin problemas de cumplimiento Estudios en pacientes con pronóstico pobre

### 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

#### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada.

Hasta el momento se han realizado 3 estudios fase I, un estudio fase II y un estudio fase III (pivotal).

#### 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos.

Se indican los resultados del estudio pivotal.

#### Tabla 1.

**Referencia:** 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 multicéntrico fase III, randomizado, abierto.

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Tres grupos de tratamiento: Temsirolimus 25 mg IV semanales (N=209), interferón-a (IFN) 3 MUI SC 3 veces por semana aumentando a 9 y 18 MUI en las dos semanas siguientes (si el paciente lo tolera) (N=207) y combinación de temsirolimus 15 mg IV semanales + IFN 3 MUI SC 3 veces por semana

aumentando a 6 MUI la semana siguiente (N=210).

-**Criterios de inclusión:** carcinoma renal avanzado histiológicamente confirmado (estadío IV o forma recidivante); índice de karnofsky = 60; sin tratamiento sistémico previo; tumor mesurable según criterios RECIST; función hematológica, hepática y renal normales; si metástasis cerebrales, paciente neurológicamente estable y que no precisase tratamiento con corticoides tras la resección quirúrgica o radioterapia; al menos 3 de los 6 factores de riesgo pronóstico.

-**Pérdidas:** 19 pacientes (10 del grupo de IFN, 4 del grupo de temsirolimus y 5 del grupo IFN + temsirolimus).

-**Tipo de análisis:** Por intención de tratar.

**Resultados (expresados en meses)**

<b>Variable evaluada en el estudio IC 95%</b>	<b>Interferón (N=207)</b>	<b>Temsirolimus (N=209)</b>	<b>IFN + temsirolimus (N=210)</b>
Supervivencia global	7.3 (6.1-8.8)	10.9 (8.6-12.7)	8.4 (6.6-10.3)
-Hazard ratio		0.73 (0.58-0.92)	0.96 (0.76-1.20)
-P		0.008	0.70
Supervivencia libre de progresión			
-Según investigadores	1.9 (1.9-2.2)	3.8 (3.6-5.2)	3.7 (2.9-4.4)
-Según evaluadores independientes	3.1 (2.2-3.8)	5.5 (3.9-7.0)	4.7 (3.9-5.8)

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.

El grupo tratado con temsirolimus presentó una mayor supervivencia global (10.9 meses frente a 7.3) respecto al grupo tratado con interferón de forma estadísticamente significativa. La supervivencia global en el grupo tratado con interferón + temsirolimus fue mayor que en el grupo tratado sólo con interferón (8.4 meses frente a 7.3), pero no de forma estadísticamente significativa, y el incremento fue menor que en el grupo tratado sólo con temsirolimus.

Respecto a la supervivencia libre de progresión, hay discrepancias entre la observada por los investigadores y por los evaluadores independientes. Pero en ambos casos fue mayor en el grupo de temsirolimus.

**5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados**

Al ser un estudio abierto, puede haber cierto sesgo. Pero por la diferente pauta y forma de administración de los fármacos en estudio, la mejor opción era un diseño abierto.

En el momento de realizar el estudio, el tratamiento con interferón era la mejor opción terapéutica disponible. En este momento, el tratamiento del carcinoma renal ha cambiado mucho y el interferón ya no se considera de primera línea. Como primera línea en pacientes con pronóstico bueno o intermedio se considera el sunitinib y como segunda el sorafenib. No se dispone de estudios que comparen la eficacia de temsirolimus y estos fármacos, ni en pacientes con pronóstico pobre, ni en grupos generales de pacientes, ni dependiendo del tipo histiológico.

**5.3 Evaluación de fuentes secundarias.**

Según las Guías de Tratamiento publicadas por el NCCN (National Comprehensive Cancer Network) para el Cáncer de Riñón en su última versión de enero de 2008 temsirolimus estaría indicado como:

-Tratamiento de 1ª línea de Carcinoma Renal tanto de células claras como no claras estadío IV de pronóstico pobre (nivel de evidencia categoría 1)

-Tratamiento de 1ª línea de Carcinoma Renal en Otros Grupos de Riesgo (nivel de evidencia categoría 2 A).

-Terapia de 2ª línea o cambio tras la progresión :

- Tras terapia con citocinas (nivel de evidencia categoría 2 A)
- Tras terapia con inhibidores multikinastas ,Sunitinib, Sorafenib (nivel de evidencia 3 A)

**6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**

**6.1 Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)**

La evaluación de la seguridad se basa en 12 estudios clínicos. Un total de 823 pacientes con cáncer y 92 voluntarios sanos recibieron temsirolimus IV.

En la siguiente tabla se describen los efectos adversos detectados en el estudio pivotal.

<b>Referencia:</b> Hudes G et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. <i>N Engl J Med</i> 2007; 356: 2271-81.						
<b>Resultados de seguridad (en % pacientes)</b>						
<b>Efecto adverso</b>	<b>Interferón (N=200)</b>		<b>Temsirolimus (N=208)</b>		<b>IFN + tems (N=208)</b>	
	<b>Todos</b>	<b>Grado 3-4</b>	<b>Todos</b>	<b>Grado 3-4</b>	<b>Todos</b>	<b>Grado 3-4</b>
Astenia	64	26	51	11	62	28
Rash	6	0	47	4	21	1
Anemia	42	22	45	20	61	38
Náuseas	41	4	37	2	40	3
Anorexia	44	4	32	3	38	8
Dolor	16	2	28	5	20	6
Disnea	24	6	28	9	26	10
Hiperlipemia	14	1	27	3	38	8
Infección	14	4	27	5	34	11
Diarrea	20	2	27	1	27	5
Edema periférico	8	0	27	2	16	0
Hiperglucemia	11	2	26	11	17	6
Tos	14	0	26	1	23	2
Hipercolesterolemia	4	0	24	1	26	2
Estomatitis	4	0	20	1	21	5
Trombocitopenia	8	0	14	1	38	9

\*No se incluyen los pacientes randomizados pero que no recibieron tratamiento (7 en el grupo de IFN, 1 en el de temsirolimus y 2 en la terapia combinada)

Las reacciones adversas más frecuentes con temsirolimus fueron anemia, náuseas, exantema, anorexia, edema y astenia.

Los efectos adversos grado 3 o 4 más frecuentes con temsirolimus fueron (comparados con interferón) anemia (19.7% vs 21.5%), astenia (11.1% vs 26%) e hiperglucemia (10.6% vs 1.5%). Además de la hiperglucemia también fueron más frecuentes en el grupo de temsirolimus hipofosfatemia (5.3% vs 0.5%) e hipokalemia (3.45% vs 0%).

Las reacciones adversas más graves observadas con temsirolimus fueron reacciones de hipersensibilidad, hiperglucemia/intolerancia a la glucosa, infecciones, neumopatía intersticial, hiperlipemia, hemorragia intracerebral, insuficiencia renal, perforación intestinal y complicación en la curación de heridas.

En un 4.8% de los pacientes se observó reacción alérgica tras la infusión de temsirolimus, aunque en la mayoría de los casos fue de bajo grado.

## 6.2 Precauciones de empleo

**Pediatría:** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en esta población, por lo que no se recomienda su uso.

**Embarazo y lactancia:** Se desconoce el riesgo potencial en humanos. No debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia. Los hombres con parejas potencialmente fértiles deben utilizar un método anticonceptivo durante el tratamiento.

**Insuficiencia renal:** No es necesario ajustar dosis. Precaución si insuficiencia renal severa.

**Insuficiencia hepática:** Utilizar con precaución. No se recomienda si insuficiencia hepática severa.

**Contraindicaciones:** hipersensibilidad a temsirolimus, sirolimus, polisorbato 80 o cualquiera de los excipientes. Contiene etanol.

### Precauciones:

-Los pacientes con tumores en SNC y/o que reciben tratamiento anticoagulante pueden presentar un aumento del riesgo de hemorragia intracerebral.

-Puede aumentar los niveles de glucemia tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos.

-Puede aumentar los niveles de colesterol y triglicéridos.

-La inmunosupresión puede aumentar la incidencia de infecciones.

-Se han presentado casos de neumonitis intersticial inespecífica.

-Se ha asociado a cicatrización anormal de las heridas.

-Se ha observado edema angioneurótico en pacientes tratados concomitantemente con IECA y temsirolimus.

-Evitar el uso de vacunas vivas.

**Interacciones:**

-Inductores del CYP3A4: pueden disminuir la concentración de temsirolimus y sirolimus.

-Inhibidores del CYP3A4: pueden aumentar la concentración de temsirolimus y sirolimus.

**7. AREA ECONÓMICA**

**7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.**

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	Sunitinib 50 mg caps	Sorafenib 200 mg comp	Temsirolimus vial
Precio unitario (PVL+IVA)	176.8 €	32.9 €	949.17 €
Posología	1 caps diaria x 4 semanas y descansar 2 semanas	2 comp c/12h diarios	25 mg semanales
Coste tratamiento 6 semanas	4950.4 €	5527.2 €	5695.02 €
Coste incremental (diferencial) respecto a temsirolimus	744.62 €	167.82 €	---

Temsirolimus resulta un poco más caro que sunitinib y sorafenib. Además, deberían añadirse los costes de administración de temsirolimus en hospital de día, así como los costes de preparación por el servicio de farmacia. Sunitinib y sorafenib se dispensan desde el hospital (en la consulta de farmacia), pero no tienen que prepararse.

**8.- AREA DE CONCLUSIONES.**

**8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.**

Temsirolimus es el primer fármaco que ha demostrado aumentar la supervivencia 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 según los investigadores) respecto al tratamiento con interferón. Representa el primer fármaco de un nuevo grupo terapéutico para el tratamiento del cáncer.

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

Respecto al coste, comparado con los tratamientos actuales del carcinoma renal, temsirolimus resulta un poco más caro que los tratamientos de elección actuales para carcinoma renal de pronóstico bueno o intermedio.

**8.2 Indicaciones y servicios aprobados.**

Se propone su inclusión en guía como tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado de pronóstico pobre, es decir, 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).

También se propone su inclusión en guía para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado, independientemente de su pronóstico, que hayan progresado a otras líneas de tratamiento (como sunitinib y sorafenib).

Sólo podrá ser prescrito por el servicio de oncología.

**9.- BIBLIOGRAFÍA.**

1. FDA.  
<http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails> Accedido 28/11/08

2. EMEA <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/torisel/torisel.htm>  
[Accedido 28/11/08](#)
3. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 2271-81.
4. Guía NCCN [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf) *Accedido 28/11/08*
5. Informe para la comisión de farmacia y terapéutica de temsirolimus para el tratamiento del carcinoma renal metastásico del Institut Català d'Oncologia.

**EVALUACIÓN: Conclusiones finales**

[Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación](#)

Fecha de evaluación por la CFyT: xx/xx/xx

Fecha de notificación: xx/ xx/xx

“Decisión adoptada por la CFyT” :

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

