

Temsirolimus

Tractament del carcinoma renal metastàtic

Informe d'avaluació per a la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 12 /02 /2009 Codi 03/09

1. SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVALUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud:

Servei: Oncologia

Justificació de la sol·licitud: Tractament de primera línia de pacients amb carcinoma de cèl·lules renals avançat amb criteris de mal pronòstic.

Data recepció de la sol·licitud: 2008

Autors: Joan Carles Juárez, Sònia Terradas, Lourdes Girona

2. ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Temsiroliums

Nom comercial: Torisel®

Laboratori: Wyeth Farma, S.A.

Grup terapèutic: Inmunosupressors selectius **Codi ATC:** L04 AA

Via d'administració: Perfusió Intravenosa

Dispensació: Ús hospitalari

Via de registre: Centralitzat (19/11/2007)

Taula I

Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi nacional	Cost per unitat PVL amb IVA (€)
Torisel® Vials 30 mg	1 vial de 1,2 ml de concentrat + 1,8 de dissolvent	659917	949,17 €

3. ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

3.1 Introducció i mecanisme d'acció

El carcinoma renal constitueix el 2,6% de tots les neoplàsies a EEUU i el 2% de les morts. El tractament amb citoquines (Interferò alfa (IFN α) i interleukina II (IL-2) a genera una mitjana de supervivència de 12.0 a 17.5 mesos. Aquesta es redueix a 4-8 mesos en pacients de mal pronòstic. El tractament farmacològic comparatiu de referència es el IFN α . Actualment es proposa els següents esquemes de tractament pel carcinoma renal metastàtic:

Taula II

	Bon-intermig pronòstic		Mal pronòstic
Pacients no tractats previament	Citokines: IFN α / IL-2 Bevacizumab+IFN α ?	Sunitinib (si no són candidats a citokines) Sunitinib (si histologia de cèl·lules clares)	Temsirolimus
Pacientes tractats	Sorafenib (sunitinib, bevacizumab, temsirolimus)		

El temsirolimus és un inhibidor selectiu de mTOR, que produeix una detenció del cicle de les cèl·lules G1 tumorals. També deprimeix els nivells dels factors HIF i VEGF, disminuint la capacitat d'adaptació del tumor a la hipòxia i bloquejant el desenvolupament de vasos. Bàsicament, es tracta d'un profàrmac del sirolimus més hidrosoluble amb activitat biològica semblant.

3.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AEMPS i EMEA : tractament de primera línia de pacients amb carcinoma de cèl·lules renals avançat que presentin com a mínim tres dels sis factors de mal pronòstic.

FDA: tractament del carcinoma renal avançat

3.3 Posologia, forma de preparació i administració

La dosi recomanada de temsirolimus és de 25 mg administrats en perfusió endovenosa un cop a la setmana. El tractament s'haurà de continuar fins toxicitat o manca de resposta. En presència de reaccions adverses es podria interrompre temporalment el tractament i/o reduir la dosi de temsirolimus a 5 mg/setmana.

Cal destacar la presència de raccions adverses de caràcter immunològic. Per aquesta causa es fa necessari la pre-medicació amb difenhidramina endovenosa de 25 a 50 mg aproximadament 30 minuts abans de l'inici de cada dosi.

En situacions especials:

-Pacients amb insuficiència renal: no es recomana l'ajust de dosi i cal precaució en insuficiència renal greu.

-Pacients amb insuficiència hepàtica: s'haurà d'utilitzar amb precaució, no es recomana el seu ús en insuficiència hepàtica greu.

-Pacients pediàtrics: no es recomana el seu ús per l'experiència limitada i la manca de dades de seguretat i eficàcia.

Administració: perfusió setmanal amb bomba durant 30-60 minuts.

Es realitzarà dins les 6 hores posteriors a la dilució en sèrum fisiològic 0,9%. S'hauran d'utilitzar materials d'administració de vidre, poliolefina o polietilè (sense DEHP ni PVC). Es recomana l'ús de filtre en línia <5µm.

3.4 Farmacocinètica

-Ampli Vd amb un valor de 172 L per la unió al factor FKBP-12 de les cèl·lules sanguínies.

-El metabolit principal de temsirolimus es sirolimus amb una elevada AUC d'aquest metabolit respecte a temsirolimus (2,7 vegades)

-L'aclariment sistèmic de temsirolimus és de 11,4 L/h i les $t_{1/2}$ de temsirolimus i sirolimus són 17,7 i 73,3h⁻¹, respectivament.

-La via majoritària d'eliminació és a través de la femta (78%), seguida de la renal (4,6%).

3.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'hospital

Taula III

Fàrmac	Interferò -α	Sorafenib	Sunitinib	Temsirolimus
Presentació	Xeringa 3MUI, 4.5MUI,6MUI, 9MUI	Comprimits 200 mg	Capsules 12.5 mg	Vials 30 mg
Posologia	Set. 1:3MUI 3x/setmanes; Set. 2: 9MUI 3x/setmanes; A partir setmana. 3: 18MUI 3x/setmana	400 mg /12h	50 mg /24h, 4 setmanes + 2 setamens de descans	25 mg/setmana
Característiques diferencials	Taxes de resposta 12-15%	1-Administració oral 2-Pacients amb pronòstic favorable 3-Efectes adversos similars dermatològiques (eritrodístèsia palmo-plantar), nàusees, diarrea, fatiga, hipertensió.		Administració IV Estudis clínics en pacients amb carcinoma renal avançat i pronòstic pobre.

4. AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

S'han fet 3 assaigs fase I: Dos oberts, amb escalat de dosi per a determinar la dosi màxima tolerada en pacients amb tumor sòlid avançat (3066K1-100-US i 3066K1-101-EU) (n=128) i l'altre fase I amb escala de dosi per a determinar la dosi màxima tolerada en pacients amb carcinoma renal avançat que hagin rebut 2 teràpies prèvies com a màxim (n=71). Un assaig fase II, simple cec, grups paral·lels amb diferents dosis, per avaluar l'eficàcia i toxicitat de temsirolimus en adults amb carcinoma renal avançat que hagin rebut o no teràpia prèvia i no siguin tributaris de tractament amb IL-2 (n=111). (3066K1-200-US). Un en fase III comentat al següent apartat.

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Taula IV

Referència: Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al.. "A Phase III, three-arm, randomized, openlabel study of interferon alfa alone, CCI-779 alone and the combination of interferon alfa and CCI-779 in first-line poor-prognosis subjects with advanced renal cell carcinoma" NEJM, 2007; 356:2271-2281				
-Nº de pacients : 626. Pacients amb baix pronòstic amb càncer renal metastàtic.				
-Disseny: assaig clínic en fase III multicèntric, randomitzat, obert en <u>3 grups paral·lels</u> .				
-Tractament grup actiu i tractament grup control:				
1º- IFN-α subcutani 3 cops/setmana amb una dosi inicial de 3 MU i augment gradual fins a 18MU 3 cops/setmana. (Grup IFN)				
2º temsirolimus 25 mg/setmana en infusió IV durant 30-60 min. (Grup TM)				
3- temsirolimus 15 mg/setmana IV + IFN α subcutani 3 cops/setmana . (Grup TM-IFN). Dosis inicial de IFN-α van ser de 3MU 3 cops/setmana sense temsirolimus durant la primera, per continuar amb 6MU 3 cops/setmana.				
-Criteris de inclusió:				
-pacients en estadi IV (AJCC) amb CR confirmat histològica o citològicament que no hagin rebut teràpia sistèmica prèvia.				
-presència de al menys 3 dels 6 factors pronòstics : 1 <1 any des del diagnòstic inicial; 2 estat Karnofsky (KPS) de 60 o 70; 3 Hb per sota del límit normal; 4 hipocalcèmia; 5 LDH> 1,5 vegades el límit normal superior; 6 presència de més d'un lloc de metastasi (excloses les cerebrals).				
- <u>Criteris d'exclusió</u> :				
o pacients amb metastasi al sistema nerviós central (SNC).				
o història de malaltia maligna en als últims 5 anys diferent de carcinoma de cèl·lula basal, carcinoma de cèl·lula escamosa de pell o carcinoma cervical <i>in situ</i> .				
o Tractament quirúrgic i/o radioteràpia durant les 4 setmanes prèvies a la randomització				
-Tipus d'anàlisi: ITT				
Resultats				
Variable avaluada en l'estudi	IFN (n=207)	IFN+TM (n=210)	TM (n=209)	HR (comparat IFN)
Resultat principal:				
-Supervivència global (SG) (mesos) (IC 95%)	7,3 (6,1-8,8)	8,4 (6,6-10,3)	10,9 (8,6-12,7)	IFN+TM= 0,96 (0,76-1,2) (ns) TM= 0,73 (0,58-0,92) (s)
-Supervivència lliure de progressió (SLP) (mesos) (IC 95%):				
* Investigadors	1,9 (1,9-2,2)	3,7 (2,9-4,4)	3,8 (3,6-5,2)	IFN+TM= 0,78 (0,63- 0,95) (s) TM= 0,74 (0,60 - 0,91) (s)
*Avaluadors independents	3,1 (2,2-3,8)	4,7 (3,9-5,8)	5,5 (3,9-7,0)	IFN+TM= 0,76 (0,62, 0,94) (s) TM= 0,74 (0,60, 0,91) (s)
- Temps fins fallida del tractament (investigadors,mesos) (IC 95%)	1,9 (1,7-1,9)	2,5 (1,9-3,6)	3,8 (3,5-3,9)	
-Benefici clínic: (malaltia estable mes de 24 setmanes) % pacients	15,5 (10,5-20,4)	28,1 (22,0-34,2)	32,1 (25,7-38,4)	(s)

Resultats secundaris ¹				
Investigadors:				
Resposta completa (n, %)	3 (1,4%)	0	0	
Resposta parcial (n, %)	14 (6,8%)	25 (11,9%)	18 (8,6%)	
Malaltia estable (n, %)	64 (30,9%)	94 (44,8%)	121 (57,9%)	
Progressió de la malaltia	78 (37,7%)	52 (24,8%)	57 (27,3%)	-----
Altres (no determinat, sense avaluació del tumor i altres)				
Avaluadors independents				
Resposta completa (n, %)	--	--	-	
Resposta parcial (n, %)	11 (5,3%)	20 (9,5%)	19 (9,1%)	
Malaltia estable (n, %)	80 (38,6%)	109 (51,9%)	133 (63,6%)	
Progressió de la malaltia	60 (20,9)	38 (18,1)	41 (19,6%)	
Altres (no determinat, sense avaluació del tumor i altres)				

Els resultats mostren clarament que el grup TM presenta una supervivència global mitjana superior a la resta de grups, significativa respecte al grup IFN. La combinació IFN –TM no assoleix diferències. A la SLP hi ha discrepància segons si l'avaluació l'han dut a terme investigadors o avaluadors independents.

4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

- Amb temsirolimus la supervivència en aquesta població de malalts pot pujar de 7 mesos a 11.
- L'assaig presenta avaluadors independents i investigadors. Això dona més rigurositat a l'assaig, malgrat es tracta d'un disseny obert.
- No hi ha estudis comparatius entre les diferents opcions farmacològiques incloses al tractament d'aquesta patologia (veure introducció-mecanisme d'acció).

4.3. Avaluació de fonts secundàries

-La Societat Europea d'urologia (<http://www.uroweb.org/nc/>) (Consultat 29 de gener de 2009) proposa el següent esquema de tractament:

6.3.5 Recommendations

- Tyrosine kinase inhibitors should be considered as first- or second-line treatment for mRCC patients (grade A recommendation).
- Sorafenib is advised as a second-line treatment for mRCC (grade A recommendation).
- Sunitinib is advised as first-line therapy in good-and intermediate-risk patients (grade A recommendation).
- Temsirolimus should be considered as first-line treatment in poor-risk patients (grade A recommendation).

-Els revisors i avaluadors de la revista Prescrire, indiquen la necessitat de realitzar assajos comparatius entre sunitinib i temsirolimus, degut a que les comparacions indirectes són difícils per les diferències entre les poblacions incloses als diferents estudis

-Una revisió Cochrane avala la utilitat del fàrmac a la subpoblació de pacients amb mal pronòstic.

- L'anexe I mostra una taula comparativa de les distintes opcions farmacològiques realitzada per Motzer et al (Lancet, 2007.370; 2071)

¹ Dades de l'EPAR

5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

A la taula es mostren els efectes descrits al estudi Fase III

Table 3. Adverse Events Occurring in at Least 20% of Patients in Any Group.*

Adverse Event	Interferon (N=200)		Temsirolimus (N=208)		Interferon plus Temsirolimus (N=208)	
	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grade 3 or 4	All Grades	Grades 3 or 4
	<i>percentage of patients</i>					
Asthenia	64	26	51	11	62	28
Rash	6	0	47	4	21	1
Anemia	42	22	45	20	61	38
Nausea	41	4	37	2	40	3
Anorexia	44	4	32	3	38	8
Pain	16	2	28	5	20	6
Dyspnea	24	6	28	9	26	10
Hyperlipidemia	14	1	27	3	38	8
Infection	14	4	27	5	34	11
Diarrhea	20	2	27	1	27	5
Peripheral edema	8	0	27	2	16	0
Hyperglycemia	11	2	26	11	17	6
Cough	14	0	26	1	23	2
Hypercholesterolemia	4	0	24	1	26	2
Fever	50	4	24	1	60	3
Abdominal pain	17	2	21	4	17	3
Stomatitis	4	0	20	1	21	5
Constipation	18	1	20	0	19	0
Back pain	14	4	20	3	15	2
Vomiting	28	2	19	2	30	2
Weight loss	25	2	19	1	32	6
Headache	15	0	15	1	22	0
Increased creatinine level	10	1	14	3	20	3
Thrombocytopenia	8	0	14	1	38	9
Chills	30	2	8	1	34	1
Increased aspartate amino- transferase level	14	4	8	1	21	4
Neutropenia	12	7	7	3	27	15
Leukopenia	17	5	6	1	31	9

Hi ha efectes adversos destacables com són (temsirolimus vs interferó α):

- Reaccions d'hipersensibilitat i reaccions agudes 4,8% versus 0.5%.
- Cal destacar que posteriorment a la seva comercialització, s'han notificat reaccions adverses mortals per hipersensibilitat al moment de l'administració. fet que ha provocat canvis a la fitxa tècnica del fàrmac. Això comporta especial precaució i monitorització durant l'administració.
- Sagnats: 24,5% vs 17%
- Anèmies greus: 19,7% vs 21,5%
- Alteracions del ionograma: superiors sempre per temsirolimus
- Hiperglicèmies greus: 10,6% vs 1,5%
- Infeccions: 27,4% vs 15,5%
- Retards a la cicatrització: sempre en temsirolimus, tanmateix com everolimus

5.2. Precaucions d'ús en casos especials

Interaccions: Temsirolimus es metabolitza pel CYP3A4. Les seves concentracions plasmàtiques poden afectar-se per inhibidors e inductors d'aquest isoenzima. Pot actuar com inhibidor del CYP2C, CYP2D6 i CYP3A4/5.

5.3. Seguretat en errors de medicació

Cal remarcar que la dosi a administrar és de 25 mg i el vial és de 30 mg.

6. ÀREA ECONÒMICA

Comparació de costos del tractament avaluat front a altres alternatives					
	1a línia pacients amb pronòstic intermig/bo			2ª línia	1ª línia pronòstic pobre
	BVC + INF- α	Sunitinib	Interferó - α *	Sorafenib	Temsirolimus
Preu unitari (PVL+IVA)	BVC 1 vial 400mg: 1323,8€ INF- α 9 MUI: 40,42 €	50 mg =176,8 €	INF- α 3MUI: 16,81€ INF- α 9MUI: 40,42€ INF- α 18MUI:82€	200 mg = 33,38 €	Vial 30 mg = 949,17 €
Posologia	BVC: 10 mg/kg cada 2 setmanes en perfusió INF-α: 9 MUI 3 cops/set. sc Durada tract. Màx. 52 setmanes o fins progressió malaltia.	50 mg/dia vo (4 setmanes) - Descans (2 setmanes) Cicle 6 setmanes	<i>Set. 1:3MUI 3 cops/setmana;</i> <i>Set. 2: 9MUI 3 cops/setmana;</i> <i>A partir setmana. 3: 18MUI 3 cops/setmana</i>	400 mg /12h	25 mg/setmana
Cost tractament (6 setmanes)	7.346,56€	4.950,40 €	1.155,69€	5.608,05 €	5.695,02€
Costs associats ajustats per SLP	49.956,60€ € (SLP=10,2m)	36.302,93€ (SLP=11m)	4.160,48€ (SLP=5,4m)	22.207,05€ (SLP=5,5m)	14.427,38€ (SLP=3,8m)
Cost visita hospital de dia**	4.216,2 €	-	-	-	3.238,55 €
Cost per mes de vida guanyat	5.421,78 €	3.300,26 €	770,46 €	4.037,64 €	4.648,92 €

* L'INF- α en monoteràpia és el tractament del braç control de l'assaig pivotal però no s'utilitza actualment en terapèutica.
** Cost per sessió d'hospital de dia segons dades internes del centre (Nov.2008): 213,06€

Taula V
El numero de pacients a tractar es de 2-3 any.

7. ÀREA DE CONCLUSIONS

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital

Temsirolimus ha mostrat eficàcia a la subpoblació de pacients amb mal pronòstic inclosos a l'assaig clínic pivotal. Cal destacar que no hi ha estudis compartius amb sunitinib i la comparació indirecta és difícil per les diferències de poblacions incloses. A falta de més evidència recomanem incloure pacients candidats a rebre temsirolimus, dins d'un assaig clínic i esperar la decisió final, una vegada es disposi dels resultats.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Fitxa tècnica de Torisel®. Disponible a www.agemed.es (Consultat febrer 2009)
2. EMEA. European Public Assessment Report. 2006
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/torisel/H-799-en6.pdf> Consultat febrer 2009.
3. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Sutentr® (sunitinib). Clinical NDA Review
4. Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al.. "A Phase III, three-arm, randomized, openlabel study of interferon alfa alone, CCI-779 alone and the combination of interferon alfa and CCI-779 in fist-line poor-prognosis subjects with advanced renal cell carcinoma" NEJM, 2007; 356:2271-2281
5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 Jan 11;356(2):115-24
6. Motzer RJ, Basch E. "Targeted drugs for metastatic renal cell carcinoma". Lancet, 2007.370; 2071
7. BC Cancer Agency. Systemic therapy update, 2007. <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/ChemotherapyProtocols/stupdate.htm>
8. Temsirolimus. Informe ICO. Disponible a: www.sefh.es (Consultat febrer de 2009)
9. Temsirolimus. Prescrire. 2008; 28: 491-4

Anexe I

	Bevacizumab plus Interferon ²	Sunitinib ³	Temsirolimus ⁴
Design/methods			
Number of patients	649	750	626
Population (MSKCC risk groups) ¹	All (mostly favourable and intermediate risk)	All (mostly favourable and intermediate risk)	Poor risk
Comparator	Interferon	Interferon	Interferon
Regimen	Bevacizumab 10 mg/kg intravenously every 2 weeks and interferon 9 MIU subcutaneously 3 times a week in repeated cycles	50 mg orally daily for 4 weeks then 2 weeks off, in repeated cycles	25 mg intravenous weekly infusion, in repeated cycles
Therapy duration	Bevacizumab until progression, interferon 52 weeks or until progression	Until progression	Until progression
Results			
Is primary endpoint met?	Overall survival: no	Progression-free survival: yes	Overall survival: yes
Investigator-assessed median progression-free survival (months) vs interferon	10.2 vs 5.4 (0.63, 0.52-0.75)*	11.0 vs 4.0 (0.42, 0.33-0.52)	3.8 (95% CI 3.6-5.2) vs 1.9 (1.9-2.2)
Independent radiographic assessment of median progression-free survival benefit (months) vs interferon	Not done	11.0 vs 5.0 (0.42, 0.32-0.54)	5.5 (3.9-7.0) vs 3.1 (2.2-3.8)
Median overall survival benefit (months) vs interferon	Data not mature	Data not mature	10.9 vs 7.3 (0.73, 0.58-0.92)
Health-related quality of life or quality-adjusted survival improvement over interferon therapy	Not reported	Yes: mean FACT-G total score 82 vs 77, p<0.001	Yes: Q-TWiST (quality-adjusted time without symptoms of progression or toxicity) 7 months vs 5.7 months (difference 1.3 months), p=0.0015 ⁵
Predominant adverse events	Fatigue, proteinuria, bleeding, hypertension	Diarrhoea, fatigue, sores on hands and feet, myelosuppression	Asthenia, rash, hyperlipidaemia, anaemia
Drug discontinued for toxicity (%)	Either drug 28 Bevacizumab 19	8	7
Costs			
UK estimated cost for 12 weeks†	\$23 600 (bevacizumab alone \$20 300, interferon alone \$3300)	\$13 800	N/A‡
USA estimated cost for 12 weeks§	\$30 400 (bevacizumab alone \$25 600, interferon alone \$4800)	\$13 600	\$13 800

MSKCC= Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Hazard ratio and 95% CI. Estimated drug costs rounded to 100 and provided in US dollars (correct as of Dec 5, 2007). †British National Formulary; ‡cost for 12 weeks in British pounds £9900 for bevacizumab alone, £1600 for interferon alone, £6700 for sunitinib. ‡Price not yet available. §Based on 106% of average sales price for bevacizumab and interferon alfa-2a; † wholesale acquisition cost for temsirolimus, based on telephone conversation with Wyeth Pharmaceuticals (Dec 5, 2007) and email correspondence with Centers for Medicare & Medicaid Services, US Department of Health & Human Services (Dec 4, 2007; as yet, no average sales price has been assigned for this drug); and representative Medicare part D full drug cost to patients, for Humana Inc Medicare Plans (as this is an orally administered drug); † US average wholesale price shows similar trend in costs of \$33 700, \$15 200, and \$16 600 for bevacizumab-interferon alfa-2a, sunitinib, and temsirolimus, respectively.

Table: Targeted drugs tested in phase III trials for metastatic renal-cell carcinoma