

TEMSIROLIMUS

Carcinoma Renal Metastàsic

Informe per a la Comissió de Farmàcia i Terapèutica de l' Institut Català d' Oncologia
Data 26/06/08

3.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Temsirolimus.

Nom comercial: Torisel®.

Laboratoris: Wyeth Farma, S.A.

Grups terapèutics: Immunosupressors selectius. Codi ATC: L04AA

Condicions de conservació i caducitat: entre 2 i 8°C protegit de la llum durant 2 anys; un cop diluït el concentrat amb el dissolvent, 24h a <25°C; després de la dilució en SF es pot conservar durant 6 h a tª <25°C. Aquests períodes són vàlids sempre que es mantingui protegit de la llum.

Via d' administració: perfussió endovenosa.

Tipus de dispensació: ús hospitalari.

Via de registre: Centralitzat (19/11/2007). Designat com a medicament orfe (10/04/2006).

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Envàs	Codi nacional	Cost per unitat (PVL + IVA)
Torisel® 30 mg viall concentrat l dissolvent per a solució per a perfussió	vial d'1,2 ml de concentrat + vial d'1,8 ml de dissolvent	659917	949,17 €

4.- ÀREA D' ACCIÓ FARMACOLÒGICA

4.1 Mecanisme d'acció.

Temsirolimus és un inhibidor selectiu de mTOR (diana de la rapamicina en les cèl·lules de mamífer). S'uneix a una proteïna intracel·lular (FKBP-12) i el complex resultant s'uneix a mTOR bloquejant la seva capacitat fosforiladora, d'aquesta manera es produeix una detenció del cicle de les cèl·lules G1 tumoral com a conseqüència de la interrupció selectiva de la traducció de determinades proteïnes reguladores del cicle cel·lular (ciclins tipus D, c-myc i ornitina descarboxilasa). També deprimeix els nivells de HIF i VEGF, disminuint la capacitat d'adaptació del tumor a la hipòxia i bloquejant el desenvolupament de vasos.

4.2 Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA

➤ **Espanya/EMEA (11/07)**

- tractament de primera línia de pacients amb carcinoma de cèl·lules renals avançat que presentin com a mínim tres de sis factors de risc pronòstic.

➤ **FDA (05/07)**

- tractament del carcinoma renal avançat

4.3 Posologia, forma de preparació i forma d'administració en la indicació clínica avaluada

- La dosi recomanada de temsirolimus és de 25 mg administrats en perfussió endovenosa un cop a la setmana. El tractament s'haurà de continuar fins que el pacient

mostri manca de benefici clínic o toxicitat inacceptable. En presència de reaccions adverses es podria interrompre temporalment el tractament i/o reduir la dosi de temsirolimus en 5 mg/setmana.

- Pre-medicació: els pacients tractats amb temsirolimus hauran de rebre difenhidramina endovenosa de 25 a 50 mg aproximadament 30 minuts abans de l'inici de cada dosi.
- Població amb edat avançada: no cal ajustament de dosi. Cal tenir en compte que es tracta d'una població amb més probabilitat de patir efectes adversos com edema o pneumònia.
- 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 en aquest grup de pacients, 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 en aquest grup de pacients.

Preparació:

- S'injecta el contingut del vial de dissolvent (1,8 ml) al vial del concentrat i es barreja per inversió, es deixarà en repòs fins a l'eliminació de les bombolles d'aire. S'obté una solució límpida o lleugerament tèrbola i incolora o groc pàl·lid, amb una concentració de 10 mg/ml. Aquesta barreja té una estabilitat de 24h per sota de 25°C.
- S'extreu el volum de barreja necessari i s'injecta ràpidament en 250 ml de sèrum fisiològic 0,9%. Agitar per inversió.

Durant la manipulació, preparació i conservació s'haurà de protegir de la llum excessiva.

Administració:

- En perfussió endovenosa (bomba) durant 30-60 minuts un cop a la setmana. L'administració ha de realitzar-se 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 <math><5\mu\text{m}</math>.

4.4 Farmacocinètica.

- Després d'administració única endovenosa de 25 mg de temsirolimus en pacients amb càncer s'obté una Cmax de 585 ng/ml (CV=14%) i un AUC de 1627 ng.h/ml (CV=26%).
- El seu procés de distribució té caràcter poliexponencial i es dosi depenent, es calcula un Vd en estat d'equilibri de 172 L degut en part a la unió a FKBP-12 de les cèl·lules sanguínies.
- El metabolit principal de temsirolimus es sirolimus, d'igual potència. De l'administració d'una dosi endovenosa de 25 mg de temsirolimus, el AUC de sirolimus calculat és 2,7 vegades el de temsirolimus degut a la perllongada semivida del primer.
- L'aclariment sistèmic de temsirolimus és de 11,4 L/h (DE=2,4). I les semivides de temsirolimus i sirolimus van ser de 17,7 i 73,3h, respectivament. La via majoritària d'eliminació és a través de la femta (78%), seguida de la renal (4,6%).
- Estudis *in vitro* demostren que tant temsirolimus com sirolimus són substrats de la glucoproteïna P.

4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació, disponibles en l' Hospital.

Característiques comparades amb altres medicaments similars						
Nom	IFN	IL-2	IFN + IL-2	Sorafenib	Sunitinib	Temsirolimus
Presentació	Xeringa 3MUI, 4.5MUI, 6MUI, 9MUI	Vial 18MUI		Comprimits 200 mg	Càpsules 12.5 mg	Vials 30 mg
Posologia	Set. 1: 3MUI 3x/setm; Set. 2: 9MUI 3x/setm; A partir set. 3: 18MUI 3x/setm.	Set. 1: 18MUI/d x5 dies; Set. 2-4: 18MUI/d + 9MUI/d/setm		400mg/12h	50mg/dia x 4 set. + 2 set. de descans	25 mg/setmana
Característiques diferencials	Taxes de resposta 12-15%	IL-2 a altes dosis: - taxa de resposta 23.2% però amb 4% de morts relacionades amb el fàrmac; - vs 9.9% en la branca INF+IL-2 - IL-2 sc a dosis baixes millor tolerada però menys efectiva	La combinació de IFN+IL té taxes de resposta que entre estudis són variables (de 9,9% fins 20%)	Administració oral. Estudis clínics en pacients amb pronòstic favorable i intermig. Perfil d'efectes adversos similars: reaccions dermatològiques (eritrodèstia palmo-plantar), nàusees, diarrea, fatiga, hipertensió.	Administració en perfusió endovenosa. Estudis clínics en pacients amb carcinoma renal avançat i pronòstic pobre.	
	Sense diferències en la supervivència lliure de progressió ni supervivència global però amb menor qualitat de vida i pitjor perfil de seguretat amb el tractament amb citoquines					

IFN: interferó α; IL-2: interleukin-2.

5.- AVALUACIÓ D' EFICÀCIA

5.1. Assaigs clínics disponibles en la indicació clínica avaluada

El programa d'estudis clínics realitzats per al desenvolupament de temsirolimus inclou:

- 2 assaigs fase I (3066K1-100-US i 3066K1-101-EU), oberts, amb escalat de dosi per a determinar la dosi màxima tolerada (MTD), en pacients amb tumor sòlid avançat (n=128).
- 1 assaig fase I (3066K1-124-US), obert, amb escala de dosi per a determinar MTD, en pacients amb carcinoma renal avançat que hagin rebut 2 teràpies prèvies com a màxim (n=71).
- 1 assaig fase II (3066K1-200-US), 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).
- 1 assaig fase III (3066K1-304-WW), obert, amb grups paral·lels per avaluar l'eficàcia i seguretat amb temsirolimus com a teràpia de primera elecció en adults amb carcinoma renal avançat de pronòstic pobre (n=626).

A continuació es mostra el disseny i resultats d'eficàcia de l'estudi pivotal de temsirolimus per a la indicació estudiada:

Referència: Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. *NEJM*, 2007; 356:2271-2281. "A Phase III, three-arm, randomized, open-label 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".

Estudi multicèntric, randomitzat, obert amb 3 grups paral·lels. Els pacients inclosos a l'estudi van ser randomitzats 1:1:1 a rebre un dels següents tractaments

- **IFN-α subcutani** 3 cops/setmana amb una dosi inicial de 3 MU i augment gradual fins a dosi màxima tolerada o 18MU 3 cops/setmana.
- **temsirolimus 25 mg**/setmana en infusió IV durant 30-60 min.
- una combinació de **temsirolimus 15 mg/setmana IV més IFN-α 2a subcutani 3 cops/setmana**. Les dosis

inicials de IFN- α van ser de 3MU 3 cops/setmana sense temsirolimus durant la primera, per continuar amb 6MU 3 cops/setmana.

Es va administrar un antihistamínic, difenhidramina 25-50 mg, com a premedicació de la infusió de temsirolimus, i paracetamol i/o altre AINE prèvia a l'administració de IFN- α .

Objectiu primari: Supervivència global.

Objectius secundaris: Supervivència lliure de progressió; tasa de resposta; tasa de benefici clínic; durada de la resposta global i temps fins a fracàs del tractament.

- Criteris d'inclusió:

- o pacients en estadi IV (AJCC) de carcinoma renal (CR) confirmat histològicament o citològicament que no hagin rebut teràpia sistèmica prèvia
- o presència de al menys **3 dels 6 factors pronòstics**: <1 any des del diagnòstic inicial; estat Karnofsky (KPS) de 60 o 70; Hb per sota del límit normal; hipercalcèmia; LDH > 1,5 vegades el límit normal superior; > 1 metastasi.
- o KPS \geq 60
- o 1 lesió mesurable amb precisió amb al menys 1 dimensió

- Criteris d'exclusió:

- o pacients amb metastasi al sistema nerviós central (SNC).
- o història de malaltia maligna en els últims 5 anys diferent de carcinoma de cèl·lula basal, carcinoma de cèl·lula escamosa de pell o carcinoma cervical *in situ*.
- o Tractament quirúrgic i/o radioteràpia durant les 4 setmanes prèvies a la randomització

- Pèrdues: 19 pacients (10 del grup interferó, 4 del temsirolimus i 5 del grup amb la combinació).

- Tipus d'anàlisi: població ITT, log-rank test estratificat (per regió geogràfica i nefrectomia prèvia) per a un nivell de significació del 2,5% bilateral. L'HR es va estimar segons un model proporcional de Cox.

Resultats			
Variable avaluada	Interferó n=207	Temsirolimus 25 mg n=209	Temsirolimus 15 mg/Interferó n=210
Supervivència global en mesos (IC 95%) - % canvi respecte a INF - Hazard ratio (IC 95%) - p (comparat amb IFN)	7,3 (6,1 a 8,8)	10,9 (8,6 a 12,7) 49% 0,78 (0,63 a 0,97) 0,0252	8,4 (6,6 a 10,3) 15% 0,93 (0,76 a 1,15) 0,4902
Supervivència lliure de progressió (mesos, IC 95%) ➤ segons avaluadors independents - % canvi respecte a INF - Hazard ratio (IC 95%) - p (comparat amb IFN)	3,2 (2,2 a 4,0)	5,6 (3,9 a 7,2) 75% 0,74 (0,6 a 0,91) 0,0042	4,9 (3,9 a 6,0) 53% 0,76 (0,62 a 0,94) 0,0107
Supervivència lliure de progressió (mesos, IC 95%) ➤ segons investigadors - % canvi respecte a INF - Hazard ratio (IC 95%) - p (comparat amb IFN)	1,9 (1,9 a 2,2)	3,8 (3,6 a 5,2) 100% 0,75 (0,6 a 0,9) 0,0028	3,7 (3,1 a 5,2) 95% 0,78 (0,63 a 0,95) 0,0129
➤ segons avaluadors independents			
Resposta completa (n, %)	-	-	-
Resposta parcial (n, %)	11 (5,3)	19 (9,1)	20 (9,5)
Malaltia estable (n, %)	80 (38,6)	133 (63,6)	109 (51,9)
No avaluació tumoral post-bassal (n, %)	53 (25,6)	14 (6,7)	39 (18,6)
Nº pacients amb CR o PR (n, %)	11 (5,3)	19 (9,1)	20 (9,5)
- IC 95%	2,3 a 8,4	5,2 a 13,0	5,6 a 13,5
- P respecte a IFN sol		0,1361	0,1062
➤ segons investigadors			
Resposta completa (n, %)	3 (1,4)	0 (0)	0 (0)
Resposta parcial (n, %)	14 (6,8)	18 (8,6)	25 (11,9)
Malaltia estable (n, %)	64 (30,9)	121 (57,9)	94 (44,8)
No avaluació tumoral post-bassal (n, %)	45 (21,7)	12 (5,7)	37 (17,6)
Nº pacients amb CR o PR (n, %)	17 (8,2)	18 (8,6)	25 (11,9)
- IC 95%	4,5 a	4,8 a 12,4	7,5 a 16,3
- P respecte a IFN sol	12,0	0,8881	0,2273

El grup tractat amb temsirolimus demostra avantatge respecte al tractament comparador (IFN) pel que fa a supervivència global mitjana (10,9 vs 7,3) amb diferències estadísticament significatives ($p=0,025$), mentre que per la combinació no es va assolir significació estadística. En el moment de l'anàlisi més del 80% havien mort. Pel que fa a la supervivència lliure de progressió, existeix discrepància segons si l'avaluació l'han dut a terme investigadors o avaluadors independents, tot i que les diferències en els resultats entre els grups tractats amb

temsirolimus i el grup interferó assoleixen significació estadística amb avantatge pel tractaments amb temsirolimus.

5.2. Avaluació de la validesa i de l' utilitat pràctica dels resultats

Es tracta d'un estudi clínic randomitzat amb grups paral·lels, que podia tenir biaix pel coneixement tant per part dels investigadors com dels pacients del tractament que estan rebent.

En el moment en que es va planificar l'estudi, IFN- α 2a es va considerar un comparador adient per ser una teràpia de referència ben coneguda per al tractament del CRM, ara el seu ús com a tractament de primera elecció ha quedat desplaçat per altres fàrmacs. Actualment, estan disponibles en l'arsenal terapèutic del CRM els inhibidors kinasa (sunitinib i sorafenib), però no s'han publicat estudis que comparin aquests fàrmacs vs temsirolimus, ni en la globalitat de la població, ni en el subgrup de malalts amb pronòstic pobre, ni en subgrups histològics determinats. L'única possibilitat són comparacions indirectes i d'anàlisi de subgrups de l'estudi de Motzer i cols, estudi pivotal de sunitinib vs les dades de l'estudi pivotal de temsirolimus:

Estudi Motzer i cols:

Resultats		
Variable avaluada	Interferó	Sunitinib
Supervivència lliure de progressió global (IC 95%)	4 (4 a 6)	11 (10 a 12)
Hazard ratio (IC 95%)		0,42 (0,32 a 0,54)*
Supervivència lliure de progressió en pacients amb bon pronòstic	8	NA
Hazard ratio (IC 95%)		0,37 (0,21 a 0,64)
Supervivència lliure de progressió en pacients amb pronòstic mig	4	11
Hazard ratio (IC 95%)		0,39 (0,28 a 0,54)
Supervivència lliure de progressió en pacients amb pronòstic pobre	1	4
Hazard ratio (IC 95%)		0,53 (0,23 a 1,23)

*p<0,001

Estudi Hudes i cols, on tots els malalts tenen criteris de mal pronòstic:

Resultats		
Variable avaluada	Interferó n=207	Temsirolimus 25 mg n=209
Supervivència lliure de progressió (IC 95%)	3,2 (2,2 a 4,0)	5,6 (3,9 a 7,2)
➤ segons avaluadors independents		
- % canvi respecte a INF		75%
- Hazard ratio (IC 95%)		0,74 (0,6 a 0,91)
- p (comparat amb IFN)		0,0042

Les diferències entre els resultats de supervivència lliure de progressió en la branca de temsirolimus obtinguda pels investigadors i els avaluadors independents (3,8 i 5,6 mesos, respectivament) podrien ser degudes a la manca d'avaluacions post-basals dels tumors, al diferent mètode utilitzat per a la classificació de progressió basat en deteriorament clínic i als problemes sistemàtics ocorreguts amb la revisió independent.

5.3 Avaluació de fonts secundàries

A la revisió d'articles d'opinió trobem el següent resultat:

- **Motzer RJ, Basch E. "Targeted drugs for metastatic renal cell carcinoma". Lancet, 2007.370; 2071**

Segons l'article existeixen 3 règims que han aportat beneficis comparats amb interferó per al tractament de primera elecció del carcinoma renal metastàtic (bevacizumab, sunitinib i temsirolimus), però no s'han comparat directament entre ells. Als diferents estudis clínics duts a terme per a cadascun dels 3 règims comparats amb IFN, s'obtenen els següents resultats de supervivència lliure de progressió en mesos:

- 11,0 vs 4,0 pel sunitinib respecte a IFN.
- 10,2 vs 5,4 pel bevacizumab combinat amb IFN respecte a IFN sol.
- 3,8 vs 1,9 pel temsirolimus respecte a IFN.

Els resultat pels avaluadors independents son els següents:

- 11,0 vs 5,0 pel sunitinib respecte a IFN.
- 5,5 vs 3,1 pel temsirolimus.

Els criteris d'elegibilitat de l'estudi pivotal de temsirolimus limita l'ús a aquells pacients amb mal pronòstic, pel seu perfil de seguretat i el benefici en quant a supervivència és una opció atractiva per als casos amb simptomatologia important. En canvi els assaigs fase III de bevacizumab més interferó i sunitinib van ser duts a terme en una població més general. Pel que fa a experiències subjectives temsirolimus, comparat amb interferó millora la supervivència ajustada a la qualitat de vida.

Pel que fa a les guies de pràctica clínica, trobem que:

- Segons el grup de tumor genitourinari de la **BC Cancer Agency**, es considera el sunitinib tractament de referència de primera línia per als pacients amb CRA que no siguin candidats al tractament amb interferó. El sorafenib pot ser considerat en pacients en els que hagi fracassat la teràpia amb citoquines. La teràpia amb Interferó només s'hauria de considerar en pacients seleccionats, com joves amb una histologia de cèl·lula clara, bon estat general, un interval lliure de progressió de més d'un any des del diagnòstic inicial i preferentment amb única metastasi pulmonar. Temsirolimus és d'utilitat en pacients sense histologia de cèl·lula clara, amb pronòstic dolent.
- Segons l'abstract "**Correlation of survival with tumor histology, age, and prognostic risk group for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC) receiving temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN)**" presentat a l'ASCO Annual Meeting 2007: Temsirolimus es beneficiós tant per pacients amb CRM amb cèl·lula clara com per pacients que presentin altres histologies, així com pacients de qualsevol edat.

6. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT.

6.1 Descripció dels efectes secundaris més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Els estudis de seguretat estan basats en 12 estudis clínics i inclouen un total de 1072 pacients (pacients amb carcinoma renal metastàtic, altres tipus de càncer, tumors sòlids avançats i voluntaris sans). En total 823 eren pacients amb càncer, 92 eren voluntaris sans i 200 van rebre IFN- α sol.

Els resultats de seguretat per a l'estudi pivotal de fase III són els següents:

Referència: Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. NEJM, 2007; 356:2271-2281. "A Phase III, three-arm, randomized, open-label 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".

Efecte advers	Interferó n=200 n(%)	Temsirolimus n=208 n(%)	Temsirolimus/Interferó n=208 n(%)
- qualsevol efecte advers	199 (99,5)	208 (100)	208 (100)
- <u>astènia</u>	129 (64,5)	106 (51,0)	130 (62,5)
- dolor	30 (15,0)	58 (27,9)	42 (20,2)
- febre	99 (49,5)	51 (24,5)	126 (60,6)
- dolor abdominal	34 (17,0)	46 (22,1)	36 (17,3)
- dolor esquena	30 (15,0)	43 (20,7)	32 (15,4)
- sistema cardiovascular	64 (32,0)	68 (32,7)	83 (39,9)
- sistema digestiu	151 (75,5)	165 (79,3)	171 (82,2)
- <u>nàusea</u>	83 (41,5)	77 (37,0)	84 (40,4)
- <u>anorexia</u>	87 (43,5)	66 (31,7)	79 (38,0)
- diarrea	39 (19,5)	57 (27,4)	56 (26,9)
- <u>anèmia</u>	84 (42,0)	94 (45,2)	128 (61,5)
- trombocitopènia	16 (8,0)	28 (13,5)	78 (37,5)
- hiperlipidèmia	29 (14,5)	57 (27,4)	80 (38,5)
- <u>edema perifèric</u>	16 (8,0)	55 (26,4)	36 (17,3)
- hiperglucèmia	22 (11,0)	53 (25,5)	36 (17,3)
- hipercolesterolèmia	9 (4,5)	51 (24,5)	55 (26,4)
- disnea	48 (24,0)	59 (28,4)	55 (26,4)
- tos incrementada	29 (14,5)	54 (26,0)	48 (23,1)
- rash	11 (5,5)	77 (37,0)	34 (16,3)

Els efectes senyalats amb una línia per sota són els més freqüents.

Els efectes secundaris de grau 3 o 4 registrats per al temsirolimus inclouen anèmia (19,7% vs 21,5%), astènia (11,1% vs 26%) i hiperglicèmia (10,6% vs 1,5%). Les alteracions metabòliques de grau 3 o 4 van ser més freqüents per al grup temsirolimus comparat amb INF-alfa, com hiperglicèmia, hipofosfatèmia (5,3% vs 0,5%) i hipocalèmia (3,4% vs 0%).

Els efectes adversos que mereixen especial atenció per la seva gravetat són:

- Hipersensibilitat i reaccions agudes

Es van observar reaccions al·lèrgiques de baix grau en un 4,8% dels pacients tractats amb temsirolimus.

- Hemorràgia intracerebral i episodis trombòtics

Van aparèixer efectes hemorràgics o trombòtics en un 24,5% en el grup temsirolimus, epistaxis va ser l'episodi més freqüent.

- Efectes hematològics

L'anèmia va ser el més freqüent, es va registrar en un 45,2% dels pacients tractats amb temsirolimus.

- Hiperglucèmia/intolerància a la glucosa
- Infeccions
- Pneumopatia intersticial
- Hiperlipèmia
- Insuficiència renal
- Perforació intestinal
- Complicació de la curació de ferides

6.4 Precaucions d'ús

Precaucions

- pacients amb tumors al sistema nerviós central i/o tractament anticoagulant podrien desenvolupar una hemorràgia intracerebral amb temsirolimus.
- s'ha observat fallada renal en pacients en tractament per CCRA i/o insuficiència renal prèvia.
- s'han registrat casos de cataractes en pacients que van rebre la combinació de temsirolimus més INF-alfa.
- s'han associat reaccions d'hipersensibilitat i reaccions anafilàctiques durant l'administració de temsirolimus. S'haurà de suspendre la perfusió en el cas que el pacient hagi rebut premedicació.

- Temsirolimus pot augmentar els nivells de glucèmia, per tant pot ser necessari l'augment de la dosi o l'inici de tractament amb insulina, i/o antidiabètics orals.
- s'han donat casos de pneumonitis intersticial inespecífica, tant simptomàtica com asimptomàtica. S'ha de vigilar l'aparició de simptomatologia respiratòria.
- l'ús de temsirolimus s'ha associat a nivells elevats de triglicèrids i colesterol. Pot ser necessari una correcció de la dosi d'hipolipemians.
- s'han observat reaccions d'edema angioneuròtic en pacients tractats amb temsirolimus i IECAs.

Contraindicacions

- Hipersensibilitat al temsirolimus, els seus metabòlits (inclòs sirolimus), polisorbitat 80 o algun excipient.

Interaccions

- s'haurà d'evitar l'administració contínua durant més de 5-7 dies amb inductors enzimàtics del CYP3A4, com carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, rifabutina e hipèric.
- en el cas d' inhibidors potents com són els inhibidors de la proteasa, antifúngics, bloquejants del canals de calci, macròlids, cimetidina, aprepitant, fluvoxamida i nefazodona s'haurà d'evitar el tractament concomitant.
- no s'han d'ajustar les dosis dels substrats del CYP2D6 quan s'administren conjuntament amb temsirolimus.

7. AREA ECONÓMICA

7.1- Cost tractament / cicle i cost del tractament anual. Cost incremental.

Característiques comparades amb altres medicaments similars					
Fàrmacs	IFN	IL-2	Sunitinib	Sorafenib	Temsirolimus
Posologia	Setm 1: 3MUI 3x/setm; Setm 2: 9MUI 3x/setm; A partir setm 3: 18MUI 3x/setm.	Setm 1: 18MUI/d x5dies; Setm 2-4: 18MUI/d _{1,2} + 9MUI/d _{3,5} /setm Setm 5: descans	50mg/dia x 4 setm + 2 setm de descans	400mg/12h	25 mg/setmana
Preu (PVL+IVA)	348,33 € (ploma 60 MUI)	128,4 € (vial 18MUI/1ml sc)	5.304 € (30 càps 50mg)	3.692 € (112 comp 200mg)	949,17 € (vial 30 mg)
Cost tractament Calculat per 6 setmanes	(252 MUI x 6 setm / 60 MUI)= 5 plomes x 348,33 = 1.742 €	(128,4€ x5 + (128,4€ x2 + 64,2€ x3) x3 setm + 128,4€ x5) = 2.633 €	(176,8€ / comp x 28) = 4.950 €	(32,96 € / comp x 168 comp) = 5.538 €	949,17 €/vial x 6 = 5.695 €
Cost incremental per 6 setmanes Temsirolimus vs alternativa	3953 €	3062 €	745 €	157 €	--

Costos de tractament calculats per 6 setmanes segons dosificació establerta per fitxa tècnica.

A destacar que en aquesta comparació econòmica només es té en compte el cost dels medicaments, i no està inclòs altres costos com seria els costos associats a una administració a hospital de dia per part del fàrmac temsirolimus.

En base a l'estudi pivotal, es calcula el CEI en front el comparador d'aquest assaig clínic, interferó (IF), i a les dosis de l'estudi. Com variable d'anàlisi s'utilitza l'objectiu principal, supervivència global. Però al no disposar de les dades pel càlcul de NNT, es calcula en cost per mes sobreviscut:

	Temsirolimus	IF
Cost/tractament *(PVL)	5.695 €	1.742 €
Supervivència global (mesos)	10,9 (8,6-12,7)	7,3 (6,1-8,8)
Cost fins a progressió	21.261 €	3.774 €
Cost incremental	+ 17.487 €	
Cost/mes addicional de supervivència	4.857€	

* Cicle=6 setmanes de tractament

9.- BIBLIOGRAFIA.

- Fitxa tècnica de Torisel®
- EMEA. European Public Assessment Report. 2006
- FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Medical Review. Sutentr® (sunitinib). Clinical NDA Review
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P et al. NEJM, 2007; 356:2271-2281. "A Phase III, three-arm, randomized, open-label 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".
- 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.
- Motzer RJ, Basch E. "Targeted drugs for metastatic renal cell carcinoma". Lancet, 2007.370; 2071
- BC Cancer Agency. Systemic therapy update, 2007.
<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/ChemotherapyProtocols/stupdate.htm>
- Correlation of survival with tumor histology, age, and prognostic risk group for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC) receiving temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN). Dutcher et al: ASCO 2007 abstract 5033
- Informe "Sunitinib per al tractament de cancer renal avançat o metastàtic i tumors de l'estroma gastrointestinal de segona línia". Servei de Farmàcia. Institut Català d'Oncologia. 2007.
- Eficacia y seguridad de las nuevas terapias para el carcinoma metastásico de células renales claras. Informe 11/2007. Consejería de Salud. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.