



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **TEMSIROLIMUS** **CARCINOMA AVANZADO DE CÉLULAS RENALES DE MAL PRONÓSTICO**

Introducción

El carcinoma de riñón es una enfermedad definida por el hallazgo de células cancerosas en el revestimiento de los túbulos del riñón. El carcinoma de células renales (CCR) es responsable de un 2% de todos los tumores malignos en el adulto. El CCR afecta principalmente a pacientes mayores de 50 años y se observa con más frecuencia en hombres que en mujeres (ratio 2:1).

El pronóstico y las opciones de tratamiento dependen básicamente de dos factores:

- El estadio de la enfermedad
- La edad del paciente y su estado general de salud.

En la enfermedad avanzada o metastásica el pronóstico depende de los niveles de hemoglobina, lactato deshidrogenada (LDH) y calcio en sangre, así como con del estado general del paciente y del tiempo desde el diagnóstico.

La nefrectomía total o parcial en estadios iniciales y la cirugía citorreductora en casos de enfermedad avanzada con primario y metástasis potencialmente reseables están recomendados en las guías internacionales (acompañados de tratamiento farmacológico posterior).

La aparición de los inhibidores de la tirosina quinasa (sunitinib, sorafenib, pazopanib y axitinib) del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y, más recientemente, de los inhibidores de la m-Tor (temsirolimus, everolimus), ha modificado el abordaje del cáncer renal avanzado o metastático. Así, en la práctica clínica de nuestro entorno, las citoquinas (IL-2, IFN- α) se han visto progresivamente desplazadas del tratamiento de primera línea en favor de terapias dirigidas.

A continuación se exponen los tratamientos farmacológicos para el abordaje del **CCR de células** claras ligados a niveles de evidencia 1 según las guías NCCN:

- **Primera línea:** sunitinib, temsirolimus (mal pronóstico), bevacizumab + IFN, pazopanib
- **Segunda línea:**
Pretratados con tirosina quinasa: everolimus, axitinib
Pretratados con citocinas: axitinib, sorafenib, sunitinib, pazopanib.

En el caso del CCR de células no claras: Temsirolimus en pacientes con mal pronóstico (categoría 1), sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, everolimus, bevacizumab, erlotinib (categoría 2A).



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **TEMSIROLIMUS**
CARCINOMA AVANZADO DE CÉLULAS RENALES DE MAL PRONÓSTICO

PROPUESTA DE INCLUSIÓN

Temsirolimus (Torisel®) para tratamiento de primera línea de los pacientes con carcinoma avanzado de células renales que presenten como mínimo 3 de los factores de riesgo pronósticos.

Indicación formalmente aprobada: temsirolimus (Torisel®) está indicado en el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado que presenten como mínimo tres de seis factores de riesgo pronóstico [11/2007].

Principales datos de los Ensayos Clínicos (EC):

Para esta indicación se considera el ensayo clínico pivotal 3066K1-304-WW, que es un EC no ciego con tres ramas: temsirolimus, IFN- α , y temsirolimus + IFN- α . Además en los informes de la EMEA y la FDA se recoge un ensayo en fase II que se usó para la valorar los efectos adversos.

EC Pivotal 3066K1-304-WW

En el estudio 3066K1-304-WW fueron incluidos un total de 626 pacientes cáncer avanzado de células renales (estadío IV) o recurrente, sin terapia farmacológica previa, con Karnofsky de 60 o más y al menos 3 de 6 factores de mal pronóstico. La variable principal de valoración fue la supervivencia global en meses: fue de 10,9 meses en el grupo de temsirolimus, de 7,3 meses en el de INF, y de 8,4 meses en el de terapia combinada. Pese a ser un EC no ciego, y a que hubo varios cambios en el diseño, se considera un ensayo de calidad adecuada. Los resultados del brazo de IFN- α (brazo control) fueron mejores en este que en otros EC en pacientes con mal pronóstico. En el análisis de subgrupos hubo diferencias en los resultados en función del nivel lactato deshidrogenada (LDH) y de la edad: los pacientes con LDH menor que de 1,5 veces el límite superior de normalidad no mostraron diferencias en función del tratamiento (eran el 80% de los pacientes), tampoco los menores de 65 años (podría influir la fuerza estadística, porque eran el 30% de los incluidos en el EC). Los pacientes con histología de células claras no parece que se beneficien tanto como los de otras histologías, pues las diferencias con IFN no son significativas (el 80% de los pacientes con CR de células claras).

Resumen de los criterios de posicionamiento tratados:

- Criterio primario de **eficacia:**

En los pacientes con CCR avanzado/recurrente sin tratamiento sistémico previo y con al menos tres factores de mal pronóstico de estos 6: LDH >1,5 veces límite superior de normalidad, Hemoglobina < normalidad, calcio sérico corregido >10 mg/dL, Karnofsky de 60 o 70, tiempo de evolución desde el



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **TEMSIROLIMUS**
CARCINOMA AVANZADO DE CÉLULAS RENALES DE MAL PRONÓSTICO

diagnóstico < 1 año o metástasis en múltiples órganos, temsirolimus mostró una supervivencia global media de 2,5 meses más que la terapia combinada de temsirolimus+IFN y de 3,3 meses más que IFN solo. El beneficio solo aparecía si los pacientes tenían una LDH > 1,5 veces el límite superior de normalidad. Era mayor en pacientes con histología de células no claras que en los de células claras, en los que el beneficio no fue estadísticamente significativo. En pacientes mayores de 65 años no está claro que temsirolimus fuera más eficaz que IFN.

- Criterio primario de **seguridad**:

Se observan más efectos adversos metabólicos y dermatológicos con temsirolimus que con IFN. Muchas de las alteraciones metabólicas (hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia) fueron de grado 3-4 para temsirolimus. Las reacciones cutáneas fueron mucho mayores en el grupo de temsirolimus, aunque no llegaron a grado 3-4. La astenia fue menos frecuente con temsirolimus que con Interferón. Temsirolimus presenta una menor incidencia de efectos adversos que INF (NNH= 10 para evitar un efecto adverso grado 3-4). A pesar de que la neumonitis fue excepcional, los autores recomiendan hacer una especial vigilancia. Se recomienda precaución en pacientes tratados con IECAs por riesgo de edema angioneurótico.

- Criterio secundario de **conveniencia**:

Deberá evitarse la administración continua durante más de 5-7 días de fármacos inductores potentes de CYP3A4/5 (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina, rifapentina e hipérico) junto con temsirolimus porque pueden disminuir los niveles de temsirolimus y comprometer su efecto. Los inhibidores del CYP3A4/5 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos, verapamilo y dilitazem, macrólidos, aprepitant, zumo de pomelo,...) pueden aumentar los niveles de temsirolimus y aumentar su toxicidad.

- Criterio secundario de **coste**:

El coste mensual de temsirolimus (3.550 €) es considerablemente superior al de IFN (365 €), el comparador en el EC pivotal. Utilizando los datos del EC pivotal, el tratamiento de 17 semanas de temsirolimus tiene un coste de 15.080 €/paciente y el tratamiento de 8 semanas de IFN tiene un coste de 1.360 €/paciente (medias de duración del tratamiento en el EC).



INFORME DE LA COMISIÓN DE USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS (CURMP) SOBRE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO DE **TEMSIROLIMUS**
CARCINOMA AVANZADO DE CÉLULAS RENALES DE MAL PRONÓSTICO

El CCR de peor pronóstico es muy poco frecuente, se estima que los pacientes candidatos a temsirolimus serían unos 6 al año en Asturias y que estos se pueden beneficiar de este fármaco que es más eficaz y con menos efectos adversos que IFN, que es el comparador, pese al incremento de coste.

DECISIÓN ADOPTADA:

TEMSIROLIMUS (TORISEL®) PARA TRATAMIENTO CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES AVANZADO O METASTÁSICO.

SE INCLUYE en la GFT CON RECOMENDACIONES ESPECIFICAS.

Se propone la inclusión de temsirolimus en la Guía Farmacoterapéutica para el tratamiento del carcinoma avanzado de células renales (estadío IV o metastásico) en pacientes con ECOG 0-2 que y que además tengan al menos 3 factores de mal pronóstico:

- Lactato deshidrogenasa > 1.5 veces el limite normal superior. Este **criterio** es de **obligatorio** cumplimiento en todos los pacientes.
- Índice de Karnofsky entre 70%-60%.
- Hemoglobina < limite normal inferior.
- Calcio sérico corregido > 10 mg/dL.
- Intervalo < un año entre el diagnóstico original y el inicio de la terapia sistémica.
- ≥ 2 localizaciones metastásicas.

Comisión de Uso Racional de Medicamentos de Asturias:

José María Fernández Rodríguez, Ana Isabel Iglesias Carbajo, José Miguel Brea Corral, Victoriano Cárcaba Fernández, José Fernández Díaz, Roberto Fernández Martínez, Ana Isabel García Rogada, Begoña Martínez Argüelles, Gracia M^a Modroño Riaño, Tania Rubio Alfonso, Teresa Sómer Martínez, Adolfo Suárez González, José Antonio Tarrazo Suárez, Manuel Valledor Méndez, Lucía Velasco Rocas.

Basado en el Informe:

TEMSIROLIMUS: Zapico García I, Lozano Blázquez A. Carcinoma de células renales avanzado (informe para la CEMAI). Fecha: Septiembre 2014.