

TEMSIROLIMUS

Carcinoma de células renales avanzado

Informe para la Comisión de Medicamentos de Alto Impacto
Servicio de Salud del Principado de Asturias
Septiembre 2014

ÍNDICE:

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	1
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	1
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	2
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	4
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	6
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.....	10
7. AREA ECONÓMICA	13
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.....	14
9. AREA DE CONCLUSIONES.....	14
10. BIBLIOGRAFÍA	15

Glosario:

CCR(a): Carcinoma de células renales (avanzado)
IFN: Interferón
VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular
SG: Supervivencia global
SLP: Supervivencia libre de progresión
RO: Respuesta objetiva (RC + RP)
RC: Respuesta completa
RP: Respuesta parcial
EE: Enfermedad estable

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Temsirolimus

Indicación clínica solicitada: tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma renal avanzado que presenten como mínimo 3 de los factores de riesgo pronósticos

Autores / Revisores: Isabel Zapico García*, Ana Lozano Blázquez#

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Central de Asturias

#Servicio de Farmacia. Hospital de Cabueñes

Tipo de informe: Adaptado, basado en el informe Temsirolimus en carcinoma de células renales. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: No existe conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: se realiza este informe a solicitud de la Comisión de Evaluación de Medicamentos de Alto Impacto (CEMAI).

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD**3.1 Área descriptiva del medicamento****Nombre genérico:** Temsirolimus**Nombre comercial:** Torisel®**Laboratorio:** Pfizer**Grupo terapéutico.** Otros citostáticos;**Código ATC:** L01XE06**Vía de administración:** Perfusión Intravenosa**Tipo de dispensación:** Uso Hospitalario**Información de registro:** Centralizado

Forma farmacéutica y dosis	Envase	Coste por envase PVL con IVA
Torisel 30 mg vial	1 vial 1,2 ml de concentrado de fármaco + 1 vial 1,8 ml de disolvente	910 "

3.2 Área descriptiva del problema de salud**3.2.a Descripción estructurada del problema de salud**

Descripción del problema de salud SEOM¹	
Definición	El carcinoma de riñón es una enfermedad definida por el hallazgo de células cancerosas en el revestimiento de los túbulos del riñón. Se clasifica en dos subtipos histológicos: carcinoma de células claras, que representa un 70-80% de los casos y se caracteriza por tener en general un comportamiento más agresivo y carcinoma de células no claras (carcinoma papilar, oncocitoma, carcinoma cromóforo y carcinoma de los ductus colectores).
Principales manifestaciones clínicas	El carcinoma de células renales (CCR) se asocia con una gran variedad de signos y síntomas, lo cual hace más difícil su diagnóstico. Muchos pacientes no experimentan síntoma alguno hasta que la enfermedad se ha extendido a otros órganos (la localización más frecuente de metástasis es a nivel pulmonar, mediastínico, óseo, hepático y cerebral). Se ha descrito como típica la asociación de hematuria, masa y dolor en costado, anemia, fiebre y pérdida de peso.
Incidencia y prevalencia	El 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).
Evolución / Pronóstico	Aproximadamente un 30% de los pacientes se presentarán como enfermedad diseminada o metastásica en el momento del diagnóstico y un tercio de los restantes desarrollarán metástasis a lo largo de su evolución. El pronóstico y las opciones de tratamiento dependen básicamente de dos factores: <ul style="list-style-type: none"> - El estadio de la enfermedad - La edad del paciente y su estado general de salud. En la enfermedad avanzada o metastásica los niveles de hemoglobina, lactato deshidrogenasa (LDH) y calcio en sangre, conjuntamente con el estado general y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico. De acuerdo con la presencia de estos factores, el pronóstico de los pacientes con CCRa se puede clasificar en favorable (0 factores de riesgo y supervivencia media de 30 meses), intermedio (1-2 factores de riesgo y supervivencia media de 14 meses) y pobre (~ 3 factores de riesgo y supervivencia media de 6 meses). En caso de no administración de tratamiento, los pacientes con CCR avanzado y/o metastático (CCRa/m) tienen una media de supervivencia de 6 a 12 meses y una tasa de supervivencia a 5 años de entre 0% y el 20% dependiendo de los factores de riesgo antes de iniciar el tratamiento.

Grados de gravedad / Estadaje	~ Estadio I: el tumor mide 7 centímetros o menos y se encuentra limitado al riñón.
	~ Estadio II: el tumor mide más de 7 centímetros y se encuentra limitado al riñón.
	~ Estadio III: el tumor invade la glándula suprarrenal situada justo encima del riñón o la capa de tejido graso que rodea al riñón o los vasos sanguíneos principales del riñón (como la vena cava) y puede invadir los ganglios linfáticos abdominales.
	~ Estadio IV: el cáncer se extendido a otros órganos como los intestinos, el páncreas, los pulmones, el hígado o los huesos, provocando metástasis a distancia.

Factores pronósticos y relación con la clasificación pronóstica según criterios del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*

- Karnofsky < 80%
- Lactato deshidrogenasa (LDH) alta (> 1.5 x normal)
- Hemoglobina baja
- Calcio sérico alto
- Ausencia de nefrectomía

Grupo de riesgo	Nº factores de riesgo	SG 2 años %
Bajo	0	45
Intermedio	1-2	17
Alto	3	3

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

El tratamiento actual del CCRa/m depende del estadio de la enfermedad. La nefrectomía total o parcial en estadios iniciales y la cirugía citoreductora en casos de enfermedad avanzada con primario y metástasis potencialmente resecables están recomendados en las guías internacionales (acompañados de tratamiento farmacológico posterior)².

Actualmente existen en el mercado 9 medicamentos aprobados para el tratamiento del CCRa: interleucina 2 (IL-2), interferón alfa (IFN- α), sorafenib, sunitinib, everolimus, temsirolimus, bevacizumab en combinación con IFN- α , pazopanib y axitinib.

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 (guías NCCN²)

Primera línea	Segunda línea	
	Pretratados con tirosina quinasa	Pretratados con citocinas
Sunitinib Temsirolimus en pacientes con mal pronóstico Bevacizumab + IFN Pazopanib	Everolimus Axitinib	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).

El CCR se considera un tumor altamente resistente a la terapia citotóxica, la radioterapia y la hormonoterapia. La finalidad del tratamiento es conseguir remisión de la enfermedad o, en los estadios avanzados, impedir la progresión de la misma y prolongar la supervivencia global. Los tratamientos inmunomoduladores han logrado retrasos notables en la proliferación e incrementos de los tiempos hasta progresión.

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Principio activo	Sorafenib	Sunitinib	Bevacizumab+ IFN alfa-2a	Temsirolimus
Presentación	Comp. 200 mg	Cápsulas 12.5, 25 y 50 mg	Vial 100 y 400 mg + IFN	Vial 25 mg
Posología	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
Administración	Oral	Oral	Intravenosa+Subcutánea	Intravenosa
Características diferenciales	Estudios clínicos en 2ª línea.	Estudios clínicos en pacientes con cáncer renal de células claras avanzado. Pronóstico bueno e intermedio.	Estudio clínicos en pacientes con pronóstico favorable.	Estudios clínicos en pacientes con pronóstico pobre.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.**4.1 Mecanismo de acción.**

Temsirolimus (TMS) es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en las células de mamífero) que controla la división celular.

La inhibición de la actividad de mTOR da lugar a la detención del ciclo celular de las células tumorales tratadas en G1 como consecuencia de la interrupción selectiva de la traducción de ciertas proteínas reguladoras del ciclo celular, como las ciclinas de tipo D, c-myc y ornitina descarboxilasa.

Además, mTOR regula la traducción de los factores inducibles por la hipoxia, HIF-1 y HIF-2 alfa. Estos factores regulan la capacidad de los tumores de adaptarse a microentornos hipóxicos y de producir el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Por tanto, el efecto antitumoral del Temsirolimus podría derivar también en parte de su actividad antiangiogénica.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.**EMA:**

Tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado que presenten como mínimo tres de seis factores de riesgo pronósticos (11/2007).

Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto en recaída y/o resistente al tratamiento (07/2009).

FDA:

Carcinoma avanzado de células renales (5/2007).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de temsirolimus es de 25 mg/semana administrado en perfusión intravenosa de 30-60 min.

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.

Preparación

Inyectar los 1,8 ml del disolvente en el vial de concentrado y mezclar bien mediante la inversión del vial. Dejar el tiempo suficiente para que desaparezcan las burbujas de aire. La solución deberá ser límpida, prácticamente libre de partículas visuales.

Un vial de temsirolimus contiene 1,2 ml de concentrado con 30 mg de temsirolimus. En la combinación de los 1,2 ml del concentrado con los 1,8 ml del disolvente se obtiene un volumen total de 3,0 ml, con una concentración de temsirolimus de 10 mg/ml. La mezcla de concentrado-disolvente se mantiene estable por debajo de 25°C durante un máximo de 24 horas. Durante la manipulación y preparación de las mezclas, deberá protegerse de la luz ambiente excesiva y la luz solar.

Temsirolimus, tras su dilución, contiene polisorbato 80 que aumenta la tasa de extracción del DEHP a partir del PVC, lo que deberá considerarse durante su preparación y administración, empleando materiales de vidrio, poliolefina o polietileno. Se aconseja administrar antes de transcurridas 6 horas desde su dilución en cloruro sódico al 0,9%

Administración

Los pacientes deberán recibir difenhidramina intravenosa, de 25 a 50 mg (o un antihistamínico similar) aproximadamente 30 minutos antes del comienzo de cada dosis de Temsirolimus.

Administrar con bomba durante un periodo de 30-60 minutos. Los materiales de administración deberán consistir en tubuladura sin DEHP ni PVC, con un filtro en línea con un tamaño de poro inferior a 5 micras.

4.4 Utilización en poblaciones especiales³.

Pediatría: No se ha estudiado la eficacia ni seguridad de temsirolimus en población pediátrica en ninguna de las indicaciones recogidas en la Ficha Técnica.

Mayores de 65 años: No es necesario ajustar la dosis

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis

Insuficiencia hepática: No se recomienda ajuste de la dosis de temsirolimus en pacientes que presentan insuficiencia hepática de leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis recomendada en pacientes con recuentos de plaquetas en el momento basal $\geq 100 \times 10^9/l$ es de 10 mg vía intravenosa una vez a la semana perfundidos a lo largo de un periodo de 30-60 minutos

Excipientes: Este medicamento (mezcla de concentrado-disolvente) contiene un 35% de volumen de etanol (alcohol), es decir, hasta 693,5 mg por dosis, equivalentes a 17,6 ml de cerveza o 7,3 ml de vino por dosis. Por tanto, se considera nocivo para las personas que padezcan alcoholismo.

4.5 Farmacocinética.

Temsirolimus muestra una disminución polioxponencial de sus concentraciones en sangre completa, y su distribución es atribuible a su unión preferencial a FKBP-12 en las células sanguíneas. Tras una sola dosis intravenosa de 25 mg de temsirolimus, el valor medio del volumen de distribución en estado de equilibrio en sangre completa de pacientes con cáncer fue de 172 litros.

Tras su administración intravenosa, se detectó que el metabolito principal en el ser humano era el sirolimus, un metabolito de potencia igual a la del temsirolimus. El isoenzima fundamentalmente responsable del metabolismo del temsirolimus es el CYP3A4, y en menor medida el CYP2E1, al igual que su metabolito sirolimus

La eliminación tiene lugar fundamentalmente por heces (78%), mientras que la eliminación renal del principio activo y de sus metabolitos supuso el 4,6% de la dosis administrada. Los valores medios de las semividas de eliminación de temsirolimus y su metabolito activo sirolimus fueron 17,7 h y 73,3 h, respectivamente.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.**5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada**

Para la indicación solicitada, destaca principalmente el ensayo pivotal 3066K1-304-WW en el que se basa la autorización del medicamento, y un estudio fase II que se usó para aspectos relacionados con la seguridad, disponible en los informes de la EMEA y FDA: 3066K1-304-WW y 3066K1-200-US

Se ha realizado una búsqueda en Medline y en EMBASE.com, usando las herramientas: MeSH database y el EMTREE tool respectivamente con la siguiente estrategia de búsqueda para ambos: "temsirolimus "[Substance Name] AND "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh], Limits: Humans, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial ; 'temsirolimus/exp AND 'kidney carcinoma'/exp AND [randomized controlled trial]/lim AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [2003-2008]/py, respectivamente

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Variables empleadas en el ensayo clínico			
EFICACIA	Enunciado	Descripción	Variable intermedia o final
Variable principal	Supervivencia libre de progresión	Intervalo de tiempo entre la fecha de randomización progresión o muerte	Variable Intermedia
Variable secundaria a	Supervivencia global	Intervalo de tiempo entre la fecha de randomización y muerte	Variable Final
Variable secundaria b	Tasa de respuesta objetiva	Proporción de pacientes que han experimentado regresión tumoral	Variable Intermedia

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

A continuación se expone un resumen del ensayo pivotal⁴

Temsirrolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma					
Hudes G et al. 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- α) 18MU/3 veces por semana (empezando por 3MU, pasando a 9MU y si toleraba a 18MU)					
Rama 2 : temsirolimus 15mg/semanal + IFN- α 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 ³ , plaquetas <100.000/mm ³ , 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 (ej. difenhidramina 25-50mg) 30 minutos antes de cada infusión de temsirolimus y con paracetamol, con o sin otro NSAID, 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	IFN- α n(207)	TMS 25 mg n(209)	TMS 15 mg + IFN- α n(210)	Hazard ratio IC 95%	P
Principal: -Supervivencia global (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**

Secundarios:					
-Supervivencia libre de progresión (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)	0.0028*
				0.78(0.63-0.95)	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)*	0.0001*
				0.73(0.55-0.9)**	0.043**
-Tasa de Respuesta (n, %) Según investigadores:					
Respuesta completa		0 (0)	0 (0)		
Respuesta parcial		18 (8.6)	25 (11.9)		
Enfermedad estable	3 (1.4)	121 (57.9)	94 (44.8)		
Respuesta objetiva(RC +RP)	14 (6.8)	18 (8.6)	25 (11.9)		
IC 95%	64 (30.9)	(4.8-12.4)	(7.5-16.3)		
p respecto a IFN solo	17 (8.2)	0.8881	0.2273		
	(4.5- 12.0)				
Según evaluadores independientes:					
Respuesta completa		0 (0)	0 (0)		
Respuesta parcial		19 (9.1)	20 (9.5)		
Enfermedad estable	0 (0)	133 (63.6)	109(51.9)		
Respuesta objetiva(RC +RP)	11 (5.3)	19 (9.1)	20 (9.5)		
IC 95%	80(38.6)	(5.2-13.0)	(5.6-13.5)		
p respecto a IFN solo	11 (5.3)	0.1361	0.1062		
	(2.3-8.4)				
<i>IFN-α: interferón alfa; TMS: temsirolimus</i>					
* <i>Del grupo de temsirolimus vs. Interferón alfa monoterapia</i>					
** <i>Del grupo combinado vs. Interferón alfa monoterapia</i>					

Los investigadores, a diferencia de los evaluadores independientes, incluían como progresión el deterioro sintomático que empezaba antes de las medidas programadas radiológicas del tumor.

La mediana de supervivencia era 7.3 meses en el grupo del interferón, 10.9 meses en el grupo del temsirolimus, y 8.4 meses en el grupo de la combinación.

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

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Aunque se utilizan de variables robustas como la supervivencia global, el hecho de no ser un diseño ciego (debido a las diferentes vías de administración) le confiere una calidad mediana. El estudio tuvo cuatro enmiendas, incluyendo cambios en criterios de inclusión, tamaño de muestra y factores pronósticos. Pese a ello el ensayo está bien diseñado y conducido.

Los resultados obtenidos en el brazo control son mejores que en los otros ensayos en pacientes con mal pronóstico.

Respecto al comparador empleado, en el momento del diseño del estudio, el tratamiento estándar era el uso de citoquinas, por tanto el empleo de interferón alfa 2a como comparador es adecuado

En el análisis de subgrupos, se encontraron diferencias significativas en la eficacia de Temsirolimus con base en los siguientes factores:

- **Nivel de LDH** (p= 0.008): los pacientes con LDH > 1,5 x LSN tratados con Temsirolimus tuvieron una SG significativamente mayor que los tratados con IFNa. En los pacientes con LDH <1,5xLSN no se observaron diferencias en función del tratamiento.
- **Edad** (p=0.02): solo se observó beneficio de Temsirolimus en los pacientes de <65 años
- **Histología**: los pacientes con histología de células claras no parece que se beneficien tanto como los de otras histologías, aunque las diferencias no son significativas.

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Los resultados son extrapolables a aquellos pacientes que presenten 3 o más factores relacionados con mal pronóstico.

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

No aplicable

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

En una revisión la Cochrane Library poco después de la autorización de registro por la EMA⁵ (Enero-2008), se concluye que es el único fármaco que ha demostrado mejor supervivencia general sin reservas, en pacientes con factores pronósticos deficientes o intermedios en la escala de Motzer.

La agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía⁶ 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), si bien estos resultados se han visto limitados por la calidad mediana del estudio y porque las diferencias sólo se encontraron en uno de los dos análisis estadísticos realizados.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias**5.4.1 Guías de Práctica clínica****- European Society of Medical Oncology (ESMO)⁷:**

El único tratamiento propuesto como estándar para primera línea en pacientes con CCRa clasificados en grupo de riesgo de mal pronóstico es Temsirolimus.

ESMO recommendations for systemic treatment in clear-cell metastatic renal cell carcinoma (mRCC)

Treatment line	Risk group	Previous therapy	Standard treatment	Alternative treatment
First	Good/intermediate	None	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib • Bevacizumab + IFN • Pazopanib • Temsirolimus 	<ul style="list-style-type: none"> • Cytokines • Sorafenib
	Poor	None	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib • Sorafenib 	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitinib • Sorafenib
Second	All	Vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy Cytokines	<ul style="list-style-type: none"> • Everolimus • Axitinib • Sorafenib • Pazopanib • Axitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Sorafenib • Sunitinib
Third	All	Two VEGF-targeted therapies VEGF-targeted therapy and mammalian target of rapamycin inhibitor (mTORI)	<ul style="list-style-type: none"> • Everolimus • Tyrosine kinase inhibitor (TKI) 	

Adapted from Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 Suppl. 7:vii65-71.

-European Association of Urology (EAU)⁸:

A continuación se muestra el algoritmo que propone la EAU para el tratamiento del CCR avanzado: en pacientes con CCRa de células claras dentro del grupo de mal pronóstico, Temsirolimus se plantea como la única opción. En el caso de tumores de células no claras, se perfila entre otras alternativas

Table 7.3: European Association of Urology 2014 evidence-based recommendations for systemic therapy in patients with mRCC

RCC type	MSKCC risk group (3)	First-line	LE [^]	Second-line*	LE [^]	Third-line*	LE [^]	Later lines	LE
Clear cell*	Favourable, Intermediate and poor	sunitinib pazopanib bevacizumab + IFN favourable-intermediate only)	1b 1b 1b	after VEGFR: axitinib sorafenib [#] everolimus after cytokines: sorafenib [#] axitinib pazopanib	2a 2a 2a 1b 2a 2a	after VEGFR: everolimus after mTOR: sorafenib	2a 1b	any targeted agent	4
Clear cell*	poor [†]	Temsirolimus	1b	any targeted agent					
Non-clear cell [§]	any	sunitinib everolimus temsirolimus	2a 2b 2b	any targeted agent	4				

IFN- α = interferon alpha; LE = level of evidence; MSKCC = Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; mTOR = mammalian target of rapamycin inhibitor; RCC = renal cell carcinoma; TKI= tyrosine kinase inhibitor.

* Doses: IFN- α 9 MU three times per week subcutaneously, bevacizumab 10 mg/kg biweekly intravenously; sunitinib 50 mg daily orally for a period of 4 weeks, followed by 2 weeks of rest (37.5 mg continuous dosing did not show significant differences); temsirolimus 25 mg weekly intravenously; pazopanib 800 mg daily orally. Axitinib 5 mg twice daily, to be increased to 7 mg twice daily, unless greater than grade 2 toxicity, blood pressure higher than 150/90 mmHg, or the patient is receiving antihypertensive medication. Everolimus, 10mg daily orally.

[§] No standard treatment available. Patients should be treated in the framework of clinical trials. If a trial is not available, a decision can be made in consultation with the patient to perform treatment in line with clear-cell renal cell carcinoma.

[†] Poor risk criteria in the NCT00065468 trial consisted of MSKCC (3) risk plus metastases in multiple organs.

[#] Sorafenib was inferior to axitinib in a RCT in terms of PFS but not OS (34).

[^] Level of evidence was downgraded in instances when data was obtained from subgroup analysis within an RCT.

-National Comprehensive Cancer Network (NCCN)²

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado con histología con predominio de células claras:

Temsirolimus (categoría 1 para pacientes con mal pronóstico, categoría 2B para otros grupos de pacientes seleccionados).

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado con histología con predominio de células no claras:

Temsirolimus (categoría 1 para pacientes con mal pronóstico, categoría 2A para otros grupos de pacientes seleccionados).

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes**National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)⁹:**

En agosto de 2009, tras una revisión sistemática y evaluación económica, concluye que ninguna de las opciones novedosas de tratamiento del cáncer renal (sorafenib, sunitinib, bevacizumab y temsirolimus) es coste-efectiva.

American Society of Clinical Oncology (ASCO)¹⁰:

Documento presentado en sesión formativa del congreso de la ASCO de 2012. Hace un análisis de las posibilidades de tratamiento del cáncer renal metastático en primera, segunda y tercera línea. Actualmente hay 7 terapias dirigidas para el tratamiento del CCRm aprobadas por la FDA. La elección del fármaco dependerá del contexto del correspondiente ensayo clínico, la experiencia del clínico, la disponibilidad del fármaco y las preferencias del paciente.

Se adjunta algoritmo propuesto para el tratamiento de pacientes con CCR avanzado, Temsirolimus se perfila como la única opción (con nivel 1 de evidencia) en el grupo de pacientes con mal pronóstico.

Table 1. A Proposed Treatment Algorithm for Patients with mRCC

Setting	Patients	Therapies with Level 1 Evidence	Other Options
First-Line Therapy	Good or intermediate risk	Sunitinib Pazopanib Bevacizumab + IFN	High dose IL-2 in highly select patients Sorafenib Clinical trial Observation in select patients
	Poor risk	Temsirolimus	Other VEGF inhibitors Clinical trial
Second-Line Therapy	Prior cytokines	Sorafenib Axitinib Pazopanib	Sunitinib Clinical trial
	Prior VEGF	Axitinib Everolimus	Targeted therapy not previously used Clinical trial
	Prior mTOR	No data available	Targeted therapy not previously used Clinical trial
Third-Line Therapy	Any	No data available	Targeted therapy not previously used Clinical trial

Abbreviations: IFN, interferon; IL, interleukin; mRCC, metastatic renal cell carcinoma; mTOR, mammalian target of rapamycin; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía¹¹

En el informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía proponen que Temsirolimus sea incluido en la Guía con unas recomendaciones de uso específicas:

Pacientes con cáncer renal metastásico (incluyendo la histología no de células claras) en 1ª línea y con al menos 3 factores de mal pronóstico:

- Lactato deshidrogenasa > 1.5 veces el límite normal superior (criterio obligatorio)
- Hemoglobina < límite normal inferior
- Calcio sérico corregido > 10 mg/dl
- Intervalo < un año desde el diagnóstico original
- Karnofsky performance score entre 70%-60%
- 2 localizaciones metastásicas

Los pacientes con más de 65 años deberían cumplir los criterios anteriores y, además, tener una histología no de células claras.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes (~ 30%, todos los grados) observados con temsirolimus fueron: anemia, náuseas, exantema (exantema pruriginoso, exantema maculopapular, exantema pustular), anorexia, edema (edema facial, edema periférico) y astenia. Los más graves fueron: reacciones de hipersensibilidad, hiperglucemia/intolerancia a la glucosa, infecciones, neumopatía intersticial, hiperlipemia, hemorragia intracerebral, insuficiencia renal, perforación intestinal y complicación de la curación de heridas.

En algunos pacientes que recibieron la combinación de temsirolimus e IFN- se observó la aparición de cataratas.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición al fármaco temsirolimus en 616 pacientes que recibieron al menos una dosis.

Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes: el total de efectos adversos, mostrando un perfil de seguridad que presenta mejoras comparando con el Interferón.

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

Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Temsirolimus N(208)	Interferón N(200)	RAR (IC 95%) *	P	NNH (IC 95%)*
-Algún efecto adverso	100%	99.5%	0.5% (-0.5% a 1.5%)		
-Total Efectos adversos G3-4	67%	78%	-10.7% (2.3% a 19.5%)	0.02	10 (6 a 50)
-Astenia	50%	62.5%	-12.5% (3% a 23%)	<0.001	8 (5 a 34)
-Astenia grado 3-4	10.1%	26%	-15.9% (8.6% a 23.2%)	<0.001	7 (5 a 12)
-Anorexia	31.7%	43.5%	11.8% (2.4% a 21.1%)		
-Disnea grado 3-4	8.2%	5%	3.2% (-1.6% a 8%)		
-Nausea grado 3-4	2.4%	4.5%	2.1% (-1.5% a 5.6%)		
-Rash	37%	5.5%	31.5%(24.2% a 38.8%)		
-Rash(prurito y maculopapular)grado3-4	5.2%	0%	5.2% (2.2% a 8.3%)		
-Anemia grado 3-4	19.7%	21.5%	1.8% (-6.1% a 9.6%)		
-Hiperglicemia grado 3-4	11%	2%	9% (4.6% a 13.6%)		
-Edema periférico grado 3-4	2.4%	0%	2.4% (0.3% a 4.5%)		
-Linfopenia grado 3-4	4.3%	5%	0.7% (-4.8% a 3.4%)		
-Neutropenia grado 3-4	2.9%	7%	4.1%(-0.1% a 8.3%)		
-Fiebre	24%	49.5%	25.5%(16.4% a 34.5%)		
-Fiebre grado 3-4	0.5%	3.5%	3% (0.3% a 5.7%)		
-Abandonos por EA	7%	14%	7% (1.2% a 13.4%)		

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Existe un estudio único de seguridad¹² a partir de los pacientes del ensayo clínico pivotal (Hudes, 2007).

Las diferencias en porcentajes respecto del artículo pivotal son debidas a que para este artículo los autores evaluaban las reacciones adversas directamente relacionadas con el fármaco, estableciendo una relación de causalidad, mientras que en el ensayo pivotal se referían los efectos adversos de cualquier tipo (directamente debidos al fármaco o no).

Referencia: Bellmunt J, Szczylik C et al. *Annals of Oncology, 2008; 19: 1387-1392. %Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advance renal cell carcinoma and poor prognostic features+*

Estudio multicéntrico, randomizado, abierto con 3 grupos paralelos.

Resultados de seguridad				
Variable de seguridad evaluada	Temsirolimus N=208	Interferon N= 200	RAR (IC 95%) *	NNH (IC 95%)*
1.Alteraciones metabólicas				
- hipertrigliceridemia	25%	10%	15% (7,9 a 22,1)	7 (5 a 13)
- hiperglucemia	18%	5%	13.3% (7.4 a 19,2)	8 (5 a 13)
- hipercolesterolemia	21%	3%	17.7% (11.7 a 23.7)	6 (4 a 9)
2.Alteraciones hematológicas				
-Anemia (grado 3-4)	13%	7%		17 (8 a 500)
-Neutropenia (3-4)	2%	7%		22 (11 a 200)
-Leucopenia (3-4)	0%	4%	6% (0.2 a 11.8)	29 (17 a 100)
3. Alteraciones Respiratorias				
-Disnea	8%	5%	-4.6% (-8.7a -0.5)	32 (-63 a 13)
-Pneumonitis	2%	1%	-3.5% (6.0 a -1)	70 (-143 a 29)
-Tos	7%	4%		37 (-63 a 14)
4.Alteraciones renales				
			3.2% (-1.6 a 8)	
			1.4% (-0.7 a 3.5)	
			2.7% (-1.6 a 7.1)	

-Aumento creatinina	11%	4%		13 (8 a 38)
5.Alteraciones de la piel			7.6% (2.6 a 12.5)	
-Rash	34%	5%		3 (3 a 5)
-Acné	10%	1%		10 (7 a 19)
-Rash Maculopapular	3%	0%	29.2% (22.1 a 36.2)	35 (19 a 167)
6.Otras			9.6% (5.4 a 13.8)	
- <u>astenia(grado 3-4)</u>	8%	20%	2.9% (0.6 a 5.2)	8 (5 a 20)
			-11.8% (-18.5 a -5.1)	

En cuanto a los efectos adversos con grado 3-4 para temsirolimus, principalmente son metabólicos junto con anemia y astenia (esta última en menor grado que con Interferón).

A pesar de que la neumonitis fue excepcional, los autores recomiendan hacer una especial vigilancia.

Las reacciones cutáneas fueron mucho mayores en el grupo de temsirolimus, aunque no llegaron a grado 3-4 más que en un pequeño porcentaje, similar al del grupo de Interferón.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

Debido a que el temsirolimus se metaboliza fundamentalmente por el hígado, hay un estudio no publicado en pacientes con función hepática alterada, pero los datos preliminares de los primeros 14 pacientes muestran que hay una desproporcionalidad en la exposición al fármaco de los pacientes que recibieron 25mg respecto a los que recibieron 15mg.

También hay un estudio en fase I para ver su efecto sobre el intervalo QT, así, aunque datos parciales de pacientes de los ensayos previos no muestran alteraciones, su interacción no puede descartarse.

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Insuficiencia hepática: No se recomienda ajuste de la dosis de temsirolimus en pacientes que presentan insuficiencia hepática de leve a moderada.

En pacientes con insuficiencia hepática grave, la dosis recomendada en pacientes con recuentos de plaquetas en el momento basal $\geq 100 \times 10^9/l$ es de 10 mg vía intravenosa una vez a la semana perfundidos a lo largo de un periodo de 30-60 minutos.

Alcoholismo: Este medicamento (mezcla de concentrado-disolvente) contiene un 35% de volumen de etanol (alcohol), es decir, hasta 693,5 mg por dosis, equivalentes a 17,6 ml de cerveza o 7,3 ml de vino por dosis.

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.

Agentes que inducen el metabolismo de CYP3A

Agentes como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina, rifapentina e hipérico (*Hypericum perforatum*) son unos potentes inductores de CYP3A4/5, por lo que podrían disminuir la exposición combinada a las moléculas activas, temsirolimus y su metabolito sirolimus. Por tanto, deberá evitarse la administración continua durante más de 5-7 días.

Agentes que inhiben el metabolismo de CYP3A: deberá evitarse el tratamiento concomitante

Agentes como inhibidores de la proteasa (indinavir, nelfinavir, ritonavir), antifúngicos (p. ej., itraconazol, ketoconazol, voriconazol), bloqueantes de los canales del calcio (p. ej., diltiazem, verapamilo), antibióticos macrólidos (p. ej., claritromicina, eritromicina), cimetidina, zumo de pomelo, aprepitant, fluvoxamina y nefazodona son potentes inhibidores de CYP3A4, por lo que pueden aumentar las concentraciones de las moléculas activas, temsirolimus y su metabolito sirolimus.

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Se hace una estimación aproximada de costes comparando las diferentes alternativas de tratamiento disponibles. No se tienen en cuenta los costes indirectos relacionados con la enfermedad.

Se expone el coste incremental respecto a otras posibles alternativas

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	Medicamento			
Presentación	Pazopanib Votrient® 400 mg comp	Sunitinib Sutent® 50 mg cap	Bevacizumab Avastin® 400 mg vial + Interferon 2a Roferon® 9 MU	Temsirolimus Torisel® 25 mg vial
Precio unitario (PVL+IVA) *	43,65 "	162,01 "	30,38 " Roferon + 328,73 " (Avastin 100mg) 1224,52 (Avastin 400mg)	910"
Posología	800 mg/día	50 mg/día (2 semanas de descanso cada 6)	10 mg/kg/2 semanas + 9 MU 3 veces/semana	25 mg/semana
Coste día	87,31 "	162,01 "		
SLP	9 meses	9 meses	10 meses	4 meses
Coste tratamiento hasta progresión	23.575,99 "	27.217,1 "	51.563,34 "	15.470

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

En agosto de 2009, tras una revisión sistemática y evaluación económica, concluye que ninguna de las opciones novedosas de tratamiento del cáncer renal (sorafenib, sunitinib, bevacizumab y temsirolimus), concluyó que *temsirolimus no era una opción coste-efectiva en el tratamiento del CCRa*. El coste por QUALY asignado al temsirolimus fue de 81.700 libras, lo que superaba ampliamente el umbral coste-efectividad (o coste-utilidad) establecido por NICE como aceptable.

En el informe de evaluación de Temsirolimus para el Hospital Universitario Son Dureta¹³ se expuso el cálculo del coste incremental según datos propios del hospital. Los resultados se exponen a continuación:

	Intensidad media de dosis semanal (*)	Mediana de duración del tratamiento en semanas (*)	Coste (**)	Diferencia de costes
Temsirolimus	23,1 mg	17	14.909,56 "	13.550,83 "
IFN	30,2 MUI	8	1.358,73 "	

(*) Datos obtenidos del ensayo pivotal Hudes et al. N Eng J Med 2007;356:2271-81

(**) Coste de cada una de las alternativas teniendo en cuenta reducciones y retrasos de dosis por toxicidad y asumiendo que se aprovecha la totalidad de la forma farmacéutica en caso de reducciones de dosis.

	VARIABLE evaluada	Eficacia de Temozolomida	Eficacia de IFN	Diferencia de eficacia	Coste incremental	CEI
Referencia: Hudes G et al Estudio principal (3066K1-304-VVV)	Mediana de SG	10,9 meses	7,3 meses	3,6 meses (0,3 años)	14.113,76 "	47.045,9 "
Referencia: Hudes G et al Estudio principal (3066K1-304-VVV)	Mediana de SLP	3,8 meses	1,9 meses	1,9 meses (0,158 años)	14.113,76 "	89.327,6 "

El coste por año de vida ganado con temozolomida sería de 47.045,9 ". Si no tenemos en cuenta el factor de corrección por calidad de vida, este dato estaría algo por encima de los 40.000 "/AVAC.

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en la Comunidad Autónoma

El carcinoma de células renales es el tipo más frecuente de cáncer de riñón, representando aproximadamente el 3% de todos los cánceres en adultos. Aproximadamente un 30% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, y una proporción significativa de pacientes con enfermedad localizada tratados con nefrectomía curativa, recaen posteriormente con enfermedad metastásica.

Las proyecciones indican que el cáncer renal en España sigue una tendencia de aumento en la incidencia, mortalidad y prevalencia¹⁴. El envejecimiento de la población y las mayores tasas de obesidad tienen un papel importante en este incremento.

Basándonos en el registro histórico de pacientes que han recibido Temozolomida en los dos centros hospitalarios en los que se trata el CCR en el Principado de Asturias, la estimación de pacientes que recibirían tratamiento no superaría los 6 pacientes al año.

Se estima que durante un año serán tratados un total de 6 pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de 92.820 euros.

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

No procede

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

Varios organismos internacionales (ESMO, NCCN, EAU) recomiendan temozolomida como la única opción en pacientes que pertenecen al grupo de mal pronóstico (con nivel de recomendación categoría 1).

Temozolomida, presenta un perfil de seguridad mejor que el interferón (su comparador en el ensayo pivotal) ya que presenta una menor incidencia de efectos adversos, (NNH= 10 para evitar un efecto adverso grado 3-4), y que además ha demostrado, en pacientes de peor pronóstico tener efectividad como tratamiento único, aumentando la supervivencia en 3.7 meses.

En el análisis de supervivencia por subgrupos se observa que el efecto del temsirolimus fue mayor en los pacientes < 65 años ($p=0.02$) y en los pacientes con niveles de lactato deshidrogenasa de más de 1.5 veces por encima del nivel normal ($p=0.008$).

En los pacientes sin histología de células claras (18% de la población estudiada), también mejoraba la supervivencia mediana (HR=0.55 IC 95%: 0.33 a 0.90)

Sin duda es necesario que aparezcan ensayos que comparen de forma directa estos tratamientos para poder perfilar mejor su papel en la terapéutica actual, ya que la gran diferencia de los pacientes tratados en los distintos ensayos hace que las comparaciones indirectas sean poco fiables.

B) Aspectos económicos

Temsirolimus tiene un coste elevado (3.640 " / mes) al que habría que sumarle el generado por su administración en Hospital de día.

En resumen:

Se propone la inclusión de Temsirolimus en la Guía Farmacoterapéutica para el tratamiento del carcinoma avanzado de células renales (incluyendo la histología NO de células claras), con condiciones específicas de utilización:

Se empleará en 1ª línea de tratamiento y en pacientes con al menos 3 factores de mal pronóstico:

- Lactato deshidrogenasa > 1.5 veces el limite normal superior (criterio obligatorio)
- Hemoglobina < limite normal inferior
- Calcio sérico corregido > 10 mg/dl
- Intervalo < un año desde el diagnostico original
- Karnofsky performance score entre 70%-60%
- 2 localizaciones metastásicas

Los pacientes con más de 65 años deberían cumplir los criterios anteriores y, además, tener una histología no de células claras.

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/genitourinario/renal#content> Accedido 18-08-2014
- 2.- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer (v.1.2015) Accedido 26-09-2014
- 3.- Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Torisel. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000799/WC500039912.pdf. Accedido 25-09-2014
- 4.- Hudes G et al, Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007;356:2271-81
- 5.- Coppin C, et al. Tratamiento específico para el carcinoma de células renales avanzado+ Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 2.
- 6.- O'Donnell Cortés B, et al. Eficacia y seguridad de las nuevas terapias para el carcinoma metastásico de células renales claras. [Internet]. Sevilla: Aencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2007. Infore 11/2007. Disponible en: <http://www.juntadeanadlucia.es/salud/AETSA>

- 7.- Escudier B et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012; 23 (Suppl 7): vii65. vii71)
- 8.- European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma. (2014). Disponible: http://www.uroweb.org/gls/pdf/10%20Renal%20Cell%20Carcinoma_LR.pdf. Accedido: 27/08/2014.
- 9.- Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma [TA178] August 2009. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta178>. Accedido: 25-09-2014
- 10.- Heng DYC et al. The evolving landscape of metastatic renal cell carcinoma. 2012 American Society of Clinical Oncology.
- 11.- Sierra F, Merino V, Muros B y Muñoz N. Temsirolimus en carcinoma de células renales. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#T. Accedido: 25/09/2014
- 12.- Bellmunt J, Szczylik C et al. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Annals of Oncology*, 2008; 19: 1387-1392.
- 13.- Ramon Hernandez R, Martorell C, Ginés J. Temsirolimus en carcinoma de células renales. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Dureta. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm#T. Accedido: 25/09/2014

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

È Nombre y apellidos:Ana Lozano Blázquez^aIsabel Zapico García^b**È Institución en la que trabaja:**Hospital de Cabueñes^aHospital Universitario Central de Asturias^b**È Institución que le vincula al informe: idem**

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autoras

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar): SI NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar): SI NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

FECHA

FIRMA

