

TALLER: 2º PARTE

Temsirolimus

en cáncer renal avanzado

Este ejercicio consiste en.

1. Imaginar que se está realizando la evaluación económica del informe de una Comisión de Farmacia sobre este Fármaco
2. Utilizar los contenidos seleccionados de un informe original del Hospital Universitario Virgen del Rocío que figuran en este cuadernillo como información
3. Rellenar la parte final de este cuadernillo

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Temsirolimus

Indicación clínica solicitada: Tratamiento 1ª línea de carcinoma renal metastásico en pacientes de mal pronóstico.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Temsirolimus

Nombre comercial: Torisel ®

Laboratorio: Wyeth Europa LTDA

Grupo terapéutico. Denominación: inhibidores de la proteinquinasa Código ATC: L01XE09

Vía de administración: intravenosa

Tipo de dispensación: Hospitalaria

Vía de registro: Centralizada

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Torisel ® 30 mg inyectable	1	659917.4	949.17

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: (12/12/2007) Igual que la EMEA (procedimiento centralizado)

EMEA: Tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado que presenten como mínimo tres de seis factores de riesgo pronósticos (11/07)

FDA: Carcinoma avanzado de células renales (30/05/2007).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada es de 25 mg administrados, vía intravenosa, en 30 a 60 minutos una vez por semana hasta progresión o toxicidad inaceptable.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos habitualmente disponibles con esta indicación.

Nombre	IFN alfa-2a	IL-2	Sorafenib	Sunitinib	Bevacizumab + IFN alfa-2a	Temsirolimus
Presentación	Pluma 60 MUI	Vial 18 MUI	Comp. 200 mg	Cápsulas 12.5, 25 y 50 mg	Vial 100 y 400 mg + IFN	Vial 25 mg
Posología	Sem. 1: 3 MUI 3xsem Sem 2: 9 MUI 3xsem A partir sem 3: 18 MUI 3xsem	Sem 1: 18 MUI/d + 9 MUI/d/sem	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
Coste	348,33 € Pluma 60 MUI	122,5 € vial 18MUI	32,97 € 200mg	176.80 € 50 mg	1323.81 € (vial 400 mg)+ 355.28 € (vial 100 mg x 2)+ 348.33 € (pluma)	949.17 € vial 30 mg
Características diferenciales	Via SC Autoadministrado por el paciente	Via SC Autoadministrado por el paciente	Adm. oral Estudios clínicos en 2ª línea.	Adm. oral Estudios clínicos en cáncer renal de células claras avanzado. Pronóstico bueno e intermedio.	Adm. perfusión iv. Estudio clínicos en pacientes con pronóstico favorable.	Adm.. perfusión iv Estudios clínicos en pacientes con pronóstico desfavorable.

INF: interferon ;IL-2: interleukina-2

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

En una revisión reciente de la Cochrane Library (Enero-2008), se concluye que TSM es el único fármaco que ha demostrado mejor supervivencia general sin reservas, en pacientes con categorías pronósticas deficientes o intermedias en la escala de Motzer.

La AETSA 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).

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica clínica :

Clinical Practice Guidelines in Oncology .NCCN (National comprehensive Cancer Network), disponible en http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf

Recomendaciones para cáncer en estadio IV o recurrente

- A) Histología de células claras: Ensayo clínico o sunitinib (categoría 1) o Temsirolimus (categoría 1 para pacientes de mal pronóstico y 2B para el resto), bevacizumab + IFN-a (categoría 1) y altas dosis de IL-2 para pacientes seleccionados que puedan tolerarlo por existir descritas remisiones duraderas.
- B) Otra histología: Ensayo clínico o Temsirolimus (categoría 1 para pacientes de mal pronóstico y 2B para el resto), o sorafenib o sunitinib (categoría 2A) o quimioterapia (categoría 3)

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento/día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Por favor, rellenad las casillas vacías de la siguiente tabla: (utilizad los precios de la tabla del punto 4.5)

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s						
	medicamento					
	IFN	IL-2	Sunitinib	Sorafenib	Temsirolimus	Bevacizumab +IFN*
Precio unitario (PVL+IVA)	348,33€ Pluma 60 MUI	122,5€ Vial 18 MUI	179,8€ 50 mg	32,97€ 200 mg	949,17€ Vial 30 mg	1323,81€ (vial 400 mg) + 355,28€ (pluma)
Posología	Sem 1: 3MUI 3x/sem; Sem 2: 9MUI 3x/sem; A partir sem 3: 18MUI 3x/sem.	Sem 1: 18MUI/d x5días; Sem 2-4: 18MUI/d _{1,2} + 9MUI/d ₃₋₅ /sem Sem 5: descanso	50mg/d x 4 sem + 2 sem de descanso	400mg/12h	25 mg/semana	Bevacizumab 10 mg/kg/día cada 15 días + IFN 9 MUI sc 3/sem
Coste tratamiento completo (Calculado para 6 meses)	8.350€	6.900€	19.800€	23.700€	19.000€	32.400€
Costes asociados	Medicamento de uso hospitalario (H) Monitorización ef secundarios psiquiátricos??	Medicamento H Monitorización ef secundarios psiquiátricos??	Medicamento de aportación reducida	Medicamento de aportación reducida	Medicamento H Costes de hospital de día	Medicamento H Costes de hospital de día

- ¿Qué comparadores seleccionarías para el análisis? ¿Todos?
 - Todos si es posible, al menos IFN por ser el comparador en el EECC pivotal
- ¿Qué duración de tratamiento considerarías para el coste del tratamiento completo? (¿1sem // 1 mes// 1 año// 10 años??)
 - Normalmente se calculan coste del tto/año en enfermedades crónicas (coste total en ttos finitos, ej: antibióticos)
 - En este caso debemos calcular el coste del tto/6 meses puesto que la supervivencia más allá de este tiempo está comprometida en la mayoría de las opciones terapéuticas.
- ¿Qué costes asociados incluirías en cada caso?
 - Al menos los costes de Hospital de Día

7.2.a-Coste Eficacia Incremental (CEI).

Por favor, rellena esta tabla utilizando los datos de la tabla siguiente (Ensayo Temsirolimus vs IF):

	Tem-sirolimus	IF	NNT	Coste Incremental	CEI
Supervivencia global (meses)	10,9	7,3	No puede calcularse (variable continua)		
SLP (meses)	5,5	3,1	Idem		

- Cálculo del coste incremental:

Se calcula el coste del tratamiento completo (es decir, hasta supervivencia libre de progresión): tratamiento con IFN durante 3.2 meses y con temsirolimus durante 5.5 meses. El coste incremental será la diferencia entre los 2.

- Cálculo de la diferencia en eficacia:

Los valores de eficacia se toman de la variable supervivencia global por ser la variable principal de eficacia en el ensayo clínico pivotal.

	Temsirolimus	IF	Diferencia
Supervivencia global (meses)	10,9	7,3	3,6
SLP (meses)	5,5	3,1	2,4
Coste tratamiento (hasta progresión)	17.733	4.450	13.283
Coste eficacia incremental	3.690 € por cada mes de vida adicional		

- COSTE EFICACIA INCREMENTAL = coste incremental / diferencia en eficacia
 = 13.283 / 3.6 = 3690 € / mes de SG

¿Cuál es el coste por año de vida ganado (sin ajustar por QoL)?

3690 € x 12 meses = 44.280 €

¿Está de acuerdo con los estándares internacionales? **Sí, ya que estos sitúan el rango entre 30.000 – 50.000 €.**

***Ojo!: no se han incluido los costes de hospital de día ni se ha ajustado la variable de eficacia por Calidad de Vida.**

Tabla 1: Hudes G et al, Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal-Cell Carcinoma N Engl J Med 2007;356:2271-81
-Nº de pacientes: 626
-Diseño: Ensayo pivotal en fase III, abierto, aleatorizado y multicéntrico de tres brazos

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: LDH >1.5 x LSN, Hb por debajo de la normalidad, Ca sérico corregido >10mg/dL, Karnofsky de 60 a 70, tiempo desde el diagnóstico a la aleatorización < 1 año o metástasis en múltiples órganos
-Criterios de exclusión: neutrófilos <1500/mm³, plaquetas <100.000/mm³, hg<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 del interferón, 5 de la combinación y 4 del Tamsirolimus)
 -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 en el estudio	TMS 25 mg (n=209)	IFN-α (n=207)	RAR (IC95%)	HR (IC 95%)	P
<i>Resultado principal:</i> -Supervivencia global (mediana) en meses (IC 95%)	10.9 (8.6-12.7)	7.3(6.1-8.8)	3.6 (2.5-3.9)	0.78* (0.63-0.97)	0.0252
<i>Resultados secundarios de interés:</i> -Supervivencia libre de progresión (meses IC 95%)	5.5 (3.9-7.0)	3.1(2.2-3.8)	2.4 (1.7-3.2)	0.66 (0.53-0.81)	0.0001
-Tasa de Respuesta (n,%) ▪ Respuesta completa	0	0			
Respuesta parcial	9.1	5.3			
Enfermedad estable	63.6	38.6			
Respuesta objetiva(RC +RP) IC 95%	9.1 (5.2-13.0)	5.3 (2.3-8.4)	3.8 (2.9-4.6)		0.136