

## SEGURIDAD, EFECTIVIDAD, COSTE-EFECTIVIDAD E IMPACTO PRESUPUESTARIO DE TEMSIROLIMUS (TORISEL®)

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación y Planificación a petición de la Dirección General de Farmacia del Servicio Canario de la Salud y de la Dirección Médica del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

Fecha de informe: 12 de marzo de 2009

Persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)

Investigadoras: Renata Linertová, Lidia García Pérez

### Resumen:

**Tecnología evaluada:** TORISEL 25 mg/ml, concentrado y disolvente para solución para perfusión. Principio activo: temsirolimus.

**Indicación:** TORISEL® está aprobado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado que presenten como mínimo tres de seis factores de riesgo pronósticos y que no han recibido previamente terapia sistémica.

**Efectividad clínica y seguridad:** La efectividad de temsirolimus está avalada por un solo ensayo clínico aleatorizado de mediana calidad. Este ensayo demostró una mejoría de la supervivencia global y de la supervivencia sin progresión de la enfermedad con el uso de temsirolimus comparado con interferón alfa. El análisis de subgrupos mostró mayor efectividad de temsirolimus sobre la supervivencia global para los pacientes menores de 65 años y para aquellos con el nivel de la lactato deshidrogenasa 1,5 veces mayor que el límite superior del rango normal. En comparación con interferón alfa, el temsirolimus causa menos efectos adversos graves. La toxicidad más común del temsirolimus es la astenia, la urticaria y la anemia.

**Coste e impacto presupuestario:** Una estimación realizada por el NICE concluye que el medicamento no es coste-efectivo (más de 90.000 £/AVAC). Se estima el coste directo anual de Torisel® por paciente en 47.000 €.

**Recomendación:** No financiar el tratamiento con temsirolimus para el carcinoma de células renales avanzado hasta que no disponga de información científicamente válida sobre la efectividad y coste-efectividad en España. En el caso de que se decidiera financiar el tratamiento con temsirolimus para el carcinoma de células renales, éste debería quedar limitado a aquellos pacientes que cumplan con una serie de características clínicas.

## INTRODUCCIÓN

Los adelantos recientes de la biología molecular del cáncer renal han dado lugar al desarrollo de fármacos dirigidos a moléculas específicas que interrumpen la progresión del ciclo celular y la angiogénesis. Uno de ellos es el temsirolimus (CCI-779, marca comercial Torisel®), medicamento para el tratamiento del carcinoma de células renales en estadio avanzado. Asimismo, está en estudio para el tratamiento de otros tipos de cáncer.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) han autorizado Torisel® para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales con al menos tres de seis factores de riesgo pronósticos. El Torisel® está designado como medicamento huérfano.

### Cuadro 1. Descripción de la tecnología

**Nombre comercial:** TORISEL 25 mg/ml, concentrado y disolvente para solución para perfusión.

**Indicación:** 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 pronósticos.

**Laboratorio:** Wyeth Europe LTD.

**Fecha de autorización en España:** 12 de diciembre de 2007

**Dispensación:** Uso hospitalario, deberá administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de agentes antineoplásicos.

**Composición:** Temsirolimus (inhibidor selectivo de mTOR, diana de la rapamicina en las células de mamífero).

**Presentación:** Cada vial contiene 30 mg de temsirolimus. 1 ml de concentrado contiene 25 mg de temsirolimus. Tras su dilución, la solución contiene 10 mg/ml de temsirolimus.

**Administración y dosis:** La dosis recomendada de temsirolimus para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado administrada intravenosamente es de 25 mg perfundidos a lo largo de un período de 30 a 60 minutos una vez a la semana. 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. Deberá continuarse el tratamiento con Torisel® hasta que el paciente deje de mostrar beneficio clínico o hasta que presente una toxicidad inaceptable.

## **OBJETIVOS DEL INFORME**

1. Identificar, evaluar y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la seguridad, la efectividad clínica y la coste-efectividad de temsirolimus para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado (o metastático).
2. Estimar el coste del tratamiento por persona y año y su impacto presupuestario sobre el Servicio Canario de la Salud.

## **METODOLOGÍA**

### **Revisión sistemática rápida de la literatura y de otra documentación relevante.**

Se buscó información sistemáticamente en las páginas web de la Agencia Europea del Medicamento y en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Se realizaron búsquedas de referencias bibliográficas en las siguientes bases de datos electrónicas y meta-buscadores: MEDLINE, MEDLINE in process, EMBASE, CENTRAL, NHS CRD, ClinicalTrial.gov, Clinicaltrials.gov y Trip Database. La estrategia de búsqueda en las primeras cuatro bases de datos se limitó a los años 2007-2008, ya que existe una revisión sistemática que abarca el periodo hasta 2007. La búsqueda consistió en la combinación de los términos temsirolimus, torisel y cci-779. Los resúmenes de las referencias y de los artículos seleccionados fueron revisados teniendo en cuenta los criterios de inclusión especificados de acuerdo al objetivo del estudio y los criterios de calidad del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar referencias relevantes. Se realizó una revisión narrativa de los artículos incluidos.

Criterios de inclusión: pacientes con carcinoma de células renales avanzado tratados con temsirolimus en el contexto de un estudio experimental, longitudinal y comparativo en el que se evalúe la efectividad clínica y/o seguridad del tratamiento. También se buscaron revisiones sistemáticas y estudios de coste-efectividad.

### **Estimación del coste y análisis del impacto presupuestario**

Se realizó una estimación bruta del coste directo del tratamiento con temsirolimus por paciente y año. La cantidad de recursos consumidos (dosis) del tratamiento farmacológico se ha estimado a partir de la ficha técnica del laboratorio. Los datos de costes unitarios (PVL) han sido facilitados por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Los costes se expresan en euros de 2008.

Posteriormente se realizó un análisis del impacto presupuestario que supondría para el Servicio Canario de la Salud la indicación de temsirolimus para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado, mediante la comparación de varios escenarios. Para ello se solicitó datos de prevalencia al CMBD de Canarias. Estos datos son aproximados ya que el CMBD solo recoge información de ingresos en hospitales públicos y no fue diseñado para estimación de prevalencias de enfermedad.

## RESULTADOS

Se localizó una revisión sistemática de la Biblioteca Cochrane Plus publicada en 2008 que abarcó todos los fármacos dirigidos a moléculas específicas para tratar el carcinoma de células renales avanzado, entre ellos el temsirolimus (Coppin 2008). Los autores incluyeron referencias hasta 2007 y en relación con temsirolimus identificaron sólo un ensayo clínico de fase III (Hudes 2007). Nuestra búsqueda realizada para los años 2007 y 2008 dio como resultado 98 referencias de las cuales solo se seleccionó un artículo adicional (Bellmunt 2009).

### Efectividad clínica

Un estudio de fase III (Hudes 2007) comparó tres brazos de tratamiento, temsirolimus, interferón alfa y la combinación de los dos anteriores, en pacientes con carcinoma renal avanzado (estadio IV) que no hubieran recibido terapia sistémica previamente. Los pacientes fueron reclutados de julio de 2003 a abril de 2005, y debían cumplir con una serie de criterios de inclusión, entre ellos tener tres o más de los siguientes seis factores pronósticos adversos para la supervivencia: intervalo sin metástasis desde el diagnóstico menor de un año, deterioro del estado funcional (Karnofsky 60 ó 70), metástasis a órganos múltiples, nivel de la lactato deshidrogenasa elevado, hemoglobina baja o calcio sérico corregido alto. Del estudio se excluyeron los pacientes con metástasis cerebrales que neurológicamente no estaban estables y que requirieron corticosteroides después de cirugía o radioterapia. Las características y los resultados de este ensayo están resumidas en la tabla 1.

El estudio de Hudes et al incluyó 626 pacientes con todos los subtipos histológicos de cáncer de células renales aleatoriamente asignados a los tres brazos (207 con interferón alfa, 209 con temsirolimus y 210 con la combinación). El 80% de los pacientes tenían una histología de cáncer de células claras renales y el 80% habían sido diagnosticados de enfermedad metastática en los 12 meses previos al estudio.

Los pacientes en el brazo con temsirolimus como fármaco único recibieron una dosis semanal de 25 mg en infusión intravenosa de 30 minutos, que fue la dosis más baja anteriormente probada en un estudio de búsqueda de dosis (Atkins 2004). El brazo con interferón alfa empezó con una dosis subcutánea de 3 millones de unidades (MU) 3 veces la primera semana, aumentando la dosis a 9 MU la segunda semana y a 18 MU la tercera semana siempre que fuera bien tolerada. El brazo con combinación de temsirolimus e interferón alfa usó una dosis semanal de temsirolimus de 15 mg en infusión intravenosa de 30 minutos más 3 MU de interferón alfa 3 veces a la semana durante la primera semana y 6 MU más adelante, tal y como recomendaba el estudio previo de búsqueda de dosis (Motzer 2007). El tratamiento continuó mientras no hubiera progresión de la enfermedad, deterioro de los síntomas o efectos adversos intolerables.

Tabla 1: Características del ensayo clínico de Hudes et al 2007

Diseño	Ensayo clínico en fase III, abierto, aleatorizado y multicéntrico	
Intervenciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Temsirolimus 25 mg/semana en infusión intravenosa</li> <li>- Interferón alfa 3-18 MU tres veces a la semana</li> <li>- Combinación: Temsirolimus 15 mg/semana más Interferón alfa 3-6 MU tres veces a la semana</li> </ul>	
Pacientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grupo Temsirolimus (N=209): 139 hombres y 70 mujeres edad mediana: 58 años</li> <li>- Grupo Interferón alfa (N=207): 148 hombres y 59 mujeres edad mediana: 60 años</li> <li>- Grupo Temsirolimus + Interferón alfa (N=210): 145 hombres y 65 mujeres edad mediana: 59 años</li> </ul>	
Medidas de resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Supervivencia global (SG)</li> <li>- Supervivencia sin progresión de la enfermedad (SSP)</li> <li>- Ratio de respuesta objetiva (RRO): % de pacientes con mejoría de la enfermedad</li> <li>- Ratio de beneficio clínico (RBC): % de pacientes con la enfermedad estabilizada por lo menos durante 6 meses o con respuesta objetiva</li> </ul>	
Resultados	SG en meses (mediana (95% IC)): Temsirolimus: 10,9 (8,6-12,7) Interferón alfa: 7,3 (6,1-8,8) Combinación: 8,4 (6,6-10,3) SSP en meses (mediana (95% IC)): Temsirolimus: 3,8 (3,6-5,2) Interferón alfa: 1,9 (1,9-2,2) Combinación: 3,7 (2,9-4,4) RRO (% (95% IC)): Temsirolimus: 8,6 (4,8-12,4) Interferón alfa: 4,8 (1,9-7,8) Combinación: 8,1 (4,4-11,8) RBC (% (95% IC)): Temsirolimus: 32,1 (25,7-38,4) Interferón alfa: 15,5 (10,5-20,4) Combinación: 28,1 (22,0-34,2)	Temsirolimus vs interferón alfa:  SG: Hazard ratio (95% IC): 0,73 (0,58-0,92); p-valor: 0,008 SSP (p-valor): no indicado RRO (p-valor): no significativo RBC (p-valor): <0,001  Combinación vs interferón alfa:  SG: Hazard ratio (95% IC): 0,96 (0,76-1,20); p-valor: 0,70 SSP (p-valor): no indicado RRO (p-valor): no significativo RBC (p-valor): 0,002

La supervivencia global (SG), medida de resultado principal, mejoró con el temsirolimus en comparación con interferón alfa: mediana 10,9 y 7,3 meses respectivamente (hazard ratio 0,73; IC del 95%: 0,58-0,92; p=0,008). Los resultados para los pacientes del tercer brazo del ensayo (combinación de tratamientos) no fueron superiores al interferón alfa solo (hazard ratio 0,96; IC del 95%: 0,76 a 1,20; p=0,70).

Los autores del ensayo informan de una mejoría en la supervivencia sin progresión de la enfermedad (SSP), para el grupo que recibió temsirolimus en comparación con interferón alfa (mediana 3,8 y 1,9 meses respectivamente). Esta diferencia es estadísticamente significativa con un p-valor de 0,0042 (obtenido por los

investigadores independientes) y de  $p=0,0028$  (obtenido por los autores del estudio). Los pacientes en el grupo que recibió la combinación tuvieron una SSP promedio de 3,7 meses ( $p=0,0107$  para los investigadores independientes y  $0,0129$  para los autores del estudio), en comparación con tratamiento con interferón.

Adicionalmente la progresión de la enfermedad fue determinada por evaluadores independientes a través de los resultados radiológicos. Estos revisores independientes determinaron la SSP mediana en 3,1 meses para el grupo de interferón alfa, 5,5 meses para el grupo de temsirolimus y 4,7 meses para la combinación. Las diferencias en las estimaciones pueden deberse a que los autores del artículo se basaron en la valoración del deterioro sintomático y/o de las radiografías mientras que los investigadores independientes se basaron únicamente en las radiografías.

La ratio de respuesta objetiva (porcentaje de pacientes con mejoría de la enfermedad) no mostró diferencias significativas entre grupos (véase tabla 1). Sin embargo, la ratio de beneficio clínico (porcentaje de pacientes con la enfermedad estabilizada por lo menos durante 6 meses o con respuesta objetiva) resultó más alta para el grupo con temsirolimus (32,1%) y el grupo con combinación (28,1%) en comparación con el grupo que recibió interferón alfa solo (15,5%) ( $p<0,001$  y  $p=0,002$ , respectivamente). Hay que tener en cuenta que estas dos variables, al igual que la evaluación radiológica de la SSP, se calcularon sólo para pacientes con una segunda evaluación del tumor realizada tras la inicial (74% en el grupo con interferón alfa, 92% en el grupo con temsirolimus y 80% en el grupo recibiendo la combinación).

Los autores realizaron un análisis de subgrupos exploratorio mediante un modelo proporcional de azar de Cox. En este análisis se encontró un mayor efecto de temsirolimus sobre la SG en los pacientes menores de 65 años ( $p=0,02$ ) y en aquellos con el nivel de la lactato deshidrogenasa 1,5 veces mayor que el límite superior del rango normal ( $p=0,008$ ).

La calidad del ensayo clínico de Hudes et al (2007) fue evaluada según los criterios del SIGN (véase tabla 2). El estudio es en general de calidad media dado que presenta algunas limitaciones: no se describe el método de aleatorización y no se informa si se mantuvo la ocultación durante el proceso; no hubo enmascaramiento de pacientes ni investigadores aunque esto quizá estuviera justificado por la posibilidad de eventos adversos graves; el texto no deja claro si hay diferencias estadísticas entre los grupos en sus características basales (no proporciona los p-valores); en el análisis de algunas medidas (SSP estimado a partir de las técnicas de imagen y medidas secundarias) no se incluyeron todos los pacientes debido a falta de seguimiento. Por otro lado, según la EMEA se encontraron deficiencias importantes en la recogida de datos de las medidas secundarias durante una inspección realizada en uno de los lugares de estudio.

Tabla 2: Evaluación de la calidad del ensayo clínico incluido (Hudes 2007)

1.	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada?	A
2.	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	B No se describe
3.	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización?	NI

4.	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido?	C Estudio abierto
5.	¿Fueron los grupos similares al inicio del estudio?	B No se informa sobre diferencias (p-valores)
6.	¿Aparte del tratamiento, los grupos fueron tratados de igual modo?	NI
7.	¿Los resultados relevantes se midieron de una forma estandarizada, válida y reproducible?	B
8.	¿El seguimiento fue completo? ¿Qué porcentaje de pacientes que inician el estudio se incluyen en el análisis?	B 97% para SG y SSP; 82 % para otras medidas de resultados
9.	¿Se analizaron todos los sujetos en el grupo al que fueron originalmente asignados? (análisis por intención de tratar)	A
10.	Si el estudio es multicéntrico ¿Son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	NI
A: Se cumple adecuadamente; B: Se cumple parcialmente; C: No se cumple adecuadamente NI: No se informa; NA: No aplicable.		

## Seguridad

Según el ensayo clínico de Hudes et al (2007) los eventos adversos graves (de grado 3 a 4) más habituales del temsirolimus fueron la anemia (20%), la astenia (11%) y la hiperglicemia (11%). La astenia, por ejemplo, fue significativamente más frecuente en el grupo de interferón alfa (26%,  $p < 0,001$ ) y en el grupo de terapia combinada (28%,  $p < 0,001$ ), en comparación con el grupo que recibió temsirolimus. En conjunto, los eventos adversos graves fueron más frecuentes en el brazo que recibió la terapia combinada (87%) y menos frecuentes en el brazo que recibió temsirolimus (67%) en comparación con interferón alfa (78%) ( $p = 0,02$ ).

El porcentaje de pacientes que experimentaron disnea, diarrea, náusea o vómitos fue similar para los tres grupos, según los autores. En comparación con el grupo de interferón alfa, los pacientes que recibieron temsirolimus, bien solo o en terapia combinada, experimentaron en mayor proporción urticaria (6%, 47% y 21%, respectivamente), edema periférico (8%, 27% y 16%) y estomatitis (4%, 20% y 21%) (no se indicaron los p valores ni los intervalos de confianza). Anemia, neutropenia y trombocitopenia fueron más habituales en el grupo que recibió el tratamiento combinado ( $p < 0,001$ ) y en el grupo que recibió solo temsirolimus ( $p < 0,005$ ), en comparación con interferón alfa. Hiperglicemia, hipercolesterolemia e hiperlipidemia fueron más habituales con temsirolimus en comparación con la terapia combinada (p valores no indicados).

## Estudios en fase de ejecución

De acuerdo con la base de datos [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (consultada en diciembre de 2008) existen 7 ensayos en fase II o III, actualmente en activo con o sin reclutamiento de pacientes, en los que se incluye temsirolimus solo o en combinación con otros medicamentos en uno de los brazos.

Por otro lado, el NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, Reino Unido) tiene actualmente en marcha la evaluación de bevacizumab, sorafenib, sunitinib y temsirolimus para carcinoma renal. La fecha prevista de finalización del informe es marzo de 2009.

### Coste del tratamiento y estimación del impacto presupuestario

No se ha publicado ningún estudio completo sobre la relación coste-efectividad del temsirolimus. Únicamente existen sendas tentativas de evaluaciones realizadas por el fabricante de Torisel® (Wyeth Pharmaceuticals) y por el NICE (National Institute for Clinical Excellence), los cuales no pueden ser valorados en su justa medida ya que no se han publicado los detalles de estos modelos económicos.

El NICE estimó a través de un modelo el coste de temsirolimus por un año de vida ajustado por calidad (AVAC) comparado con interferón alfa en 94.385 £ (precios de 2007-2008, descuento 3,5%). El laboratorio fabricante de Torisel®, realizando un modelo similar, estimó este mismo dato en 55.814 £/AVAC. Según el NICE, la diferencia entre sus resultados y los obtenidos por el fabricante se debe a distintas estimaciones de costes asociados con la adquisición de Torisel® y con la administración de interferón alfa. El NICE concluye que tanto la estimación del fabricante como la de los investigadores independientes demuestran que el tratamiento con temsirolimus no es coste-efectivo para el sistema sanitario nacional del Reino Unido (NICE 2008).

Hemos realizado una estimación bruta del coste del tratamiento por paciente y un análisis del impacto presupuestario en el SCS. El coste unitario de cada vial de Torisel® de 25 mg es de 912,67 € (PVL, 2008). Considerando una dosis de 25 mg cada semana, el coste anual superaría los 47.000 € por persona. Esta estimación sólo incluye el coste directo del medicamento; no incluye coste de la administración, de personal, visitas a médicos, estancias, otras medicaciones, etc.

A partir del CMBD de Canarias se ha estimado el número de pacientes con cáncer de células renales metastático en 25 personas, de las cuales 14 son menores de 65 años (datos de 2007). La tabla 5 muestra diversos escenarios de impacto presupuestario sobre el Servicio Canario de la Salud para distintas prevalencias de la enfermedad.

Tabla 5. Análisis del impacto presupuestario en el Servicio Canario de la Salud de la introducción de Torisel®

Nº de personas	Coste anual (€ 2008)
1	47.458,84 €
14	664.423,76 €
25	1.186.471,00 €



## CONCLUSIONES

1. La efectividad de temsirolimus para el tratamiento del carcinoma renal de células claras avanzado (estadio IV) está avalada por un solo ensayo clínico aleatorizado de calidad media, financiado por la industria. En este ensayo se demostró una mejoría estadística de la supervivencia global y de la supervivencia sin progresión de la enfermedad con el uso de temsirolimus intravenoso comparado con el uso de interferón alfa. Sin embargo, la relevancia clínica de este resultado es limitada y no viene complementada por información sobre calidad de vida relacionada con la salud.
2. El análisis de subgrupos exploratorio mostró mayor efectividad de temsirolimus sobre la supervivencia global para los pacientes menores de 65 años y para aquellos con el nivel de la lactato deshidrogenasa 1,5 veces mayor que el límite superior del rango normal.
3. Los principales efectos adversos de grado 3-4 de temsirolimus son la anemia, la hiperglicemia y la astenia, entre otros. En comparación con interferón alfa, el temsirolimus causa menos efectos adversos graves.
4. Una evaluación económica realizada por el NICE concluye que el medicamento no es coste-efectivo (más de 90.000 £/AVAC). La estimación realizada por el fabricante es superior a 50.000 £/AVAC.
5. El coste del medicamento en España es de más de 47.000 € por paciente al año, sin incluir otros costes directos e indirectos. Suponiendo una prevalencia de 25 personas afectadas de carcinoma renal avanzado en Canarias, el impacto presupuestario de su financiación alcanzaría 1.100.000 € al año. Si se financiara el tratamiento solamente para el subgrupo de pacientes menores de 65 años, el coste anual supondría 665.000 €.

## RECOMENDACIONES

Este informe muestra que las pruebas de efectividad y seguridad de temsirolimus en el tratamiento del carcinoma renal de células claras avanzado (estadio IV) proceden de un solo ensayo clínico aleatorizado de calidad media, financiado por la industria, y que la mejoría estadísticamente probada sobre la supervivencia global y sobre la supervivencia sin progresión de la enfermedad es de limitada relevancia clínica y no viene complementada por información sobre calidad de vida relacionada con la salud.

Teniendo en cuenta, además, el importante impacto económico estimado para el Servicio Canario de la Salud; que no se dispone de evaluaciones económicas completas y transparentes; y que están en curso 7 ensayos clínicos que pueden ofrecer, próximamente, información sobre estas áreas de incertidumbre, se recomienda:

- No financiar el tratamiento con temsirolimus para el carcinoma de células renales avanzado hasta que no disponga de información científicamente válida

sobre la efectividad (estadística y clínicamente relevante) y coste-efectividad en España.

- En el caso de que se decidiera financiar el tratamiento con temsirolimus para el carcinoma de células renales, éste debería quedar limitado a aquellos pacientes afectos de carcinoma de células claras en estadio IV, con edad inferior a 65 años, con niveles de lactato deshidrogenasa 1,5 veces mayor que el límite superior del rango normal y que presenten al menos dos de los siguientes factores pronósticos adversos: intervalo sin metástasis desde el diagnóstico menor de un año, deterioro del estado funcional (Karnofsky 60 ó 70), metástasis a órganos múltiples, hemoglobina baja o calcio sérico corregido alto. Deberían quedar, asimismo, excluidos del tratamiento aquellos pacientes con metástasis cerebrales neurológicamente inestables y que requirieron corticosteroides después de cirugía o radioterapia.

#### REVISORES EXTERNOS

- Dr. José Aguiar Morales. Jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
- Dr. Javier Dorta. Jefe del Servicio de Oncología del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria
- Doña Marina Bullejos Molina. Jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Canarias
- Doña Alicia Díez del Pino. Jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
- Don Rafael Molero Gómez. Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
- Don Francisco Javier Merino Alonso. Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

#### AGRADECIMIENTOS

- A la Dirección General de Programas Asistenciales por facilitar datos del CMBD de Canarias y a los Servicios de Oncología y Farmacia de los hospitales citados.

#### REFERENCIAS

- Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin

inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2004;22:909-18.

- Coppin C, Le L, Porzolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Cochrane Library 2008.
- Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IGH, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer R. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007 May 31;356(22):2271-81.
- Motzer RJ, Hudes GR, Curti BD, McDermott DF, Escudier BJ, Negrier S et al. Phase I/II trial of temsirolimus combined with interferon alfa for advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2007;(25):3958-64.
- NICE: Renal cell carcinoma - bevacizumab, sorafenib, sunitinib and temsirolimus: appraisal consultation document; 2008. Disponible en <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=article&o=41473>

Páginas web:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <http://www.agemed.es>
- Base de Datos del Medicamento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: <http://www.portalfarma.com>
- European Medicines Agency: <http://www.emea.europa.eu>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): <http://www.nice.org.uk/guidance/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>