

Temsirolimus (Torisel®) en tumor desmoplásico de células redondas avanzado.

Revisión de evidencia de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC) para el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM)

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Ultrarrápido N°23

Fecha de realización: 8 de noviembre de 2023

Fecha de última actualización: 8 de noviembre de 2023



Ministerio de Salud
Argentina

CONCLUSIONES

No se hallaron ensayos clínicos publicados que hayan evaluado la eficacia y seguridad de la utilización de temsirolimus (Torisel®) en personas con diagnóstico de tumor desmoplásico de células redondas avanzado. La evidencia que sustentaría el uso del fármaco en la indicación mencionada proviene de una serie de casos retrospectiva. El mismo incluyó cinco personas progresadas a distintos tratamientos y cirugías, que utilizaron temsirolimus asociada a vinorelbina y ciclofosfamida. El estudio reportó una mediana de libre de progresión de 8,5 meses sobre tres personas, y eventos adversos serios como la fatiga, neutropenia grado 3-4, mucositis y fallo renal.

Un estudio en curso, sin resultados publicados y que incluye la tecnología en la indicación evaluada, ha detenido la inclusión de personas debido a que no se cumplió su objetivo de eficacia pre-especificado.

Su comercialización en la indicación evaluada no se encuentra autorizada por la agencia regulatoria de los Estados Unidos y de Europa. No se hallaron guías de práctica clínica actualizadas en Argentina y en el Mundo que recomienden la tecnología en la indicación evaluada. No se hallaron evaluaciones económicas publicadas para Argentina y el Mundo, donde el precio de adquisición internacional de referencia relevado para un vial de 25mg/ml es de USD 1.213 (ARS 443.352 noviembre/23).

GRUPO DE TRABAJO

Autor: Lucas González, Manuel Donato.

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

El presente trabajo es un desarrollo ultrarrápido de la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Excelencia Clínica (CONETEC) con el objetivo de colaborar con el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) en la toma de decisiones para las autorizaciones de importación que otorga por el Régimen de Acceso de Excepción a Medicamentos No Registrados (RAEM), según lo dispuesto por el artículo 11° de la Disposición 4616/2019.

El INAME y el RAEM pertenecientes a la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) tienen como objetivo evaluar y autorizar las solicitudes de importación de medicamentos y derivados de la planta de cannabis para pacientes individuales que no han sido autorizados aún para su comercialización, o se encuentran autorizados, pero no disponibles en Argentina (Disposición 4616/2019 y Resolución 654/2021).

La CONETEC (Decreto 344/23) es un organismo desconcentrado, dependiente del Ministerio de Salud Nacional, que realiza evaluaciones y emite recomendaciones técnicas sobre la incorporación, desinversión, forma de uso, financiamiento y cobertura de las tecnologías sanitarias desde una perspectiva global del sistema de salud argentino. A diferencia de otros informes y recomendaciones de esta comisión, los informes ultrarrápidos no transcurren por un proceso público colaborativo.

INTRODUCCIÓN

El tumor desmoplásico de células redondas es un tumor mesenquimal que surge de la superficie peritoneal.¹ Es considerado un sarcoma de partes blandas que suele afectar principalmente al sexo masculino con una elevada prevalencia en niños y adultos jóvenes.^{1,2} En Argentina se desconoce su incidencia, pero es considerado una neoplasia poco frecuente. La tasa de incidencia ajustada por edad en los Estados Unidos se estima en 0,3 casos/millón de habitantes.³ Su principal característica diagnóstica es una traslocación recíproca del gen $t(11;22)$ (p13;q11 o q12), que provoca la fusión del gen del sarcoma de Ewing y el cromosoma 22 del tumor de Wilms.¹

Las manifestaciones clínicas iniciales suelen ser inespecíficas y están relacionadas con el tamaño, la ubicación y la velocidad de progresión de la enfermedad.^{1,2} Suele presentarse como una masa abdominal palpable con dolor y otros síntomas gastrointestinales asociados. Las masas tumorales pueden causar síntomas de compresión, como obstrucción intestinal y uronefrosis. En casos avanzados puede existir carcinomatosis peritoneal con o sin ascitis, o compromiso metastásico en ganglios linfáticos, hígado y pulmones.^{1,2}

Si bien no existe un tratamiento estándar universalmente aceptado, su tratamiento habitual es multimodal utilizando quimioterapia sistémica, y cirugía citorreductora seguida de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) o radioterapia adyuvante.^{1,2,4,5} A pesar de la respuesta inicial al tratamiento, la mediana del tiempo hasta la progresión con el tratamiento de primera línea se estima de entre 4 y 15 meses, siendo la supervivencia a 5 años menor al 20%.^{1,2}

En este documento se plantea evaluar la eficacia y seguridad del uso de temsirolimus (Torisel®) en personas con diagnóstico de tumor desmoplásico de células redondas avanzado.

TECNOLOGÍA

El temsirolimus es un inhibidor selectivo de la molécula denominada mTOR (diana de la rapamicina en las células de mamífero).^{6,7} Además de regular las proteínas del ciclo celular, 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 entornos 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 capacidad de deprimir los niveles de HIF y VEGF en el tumor o en el microentorno tumoral y reducir así el desarrollo de vasos.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*), y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) han autorizado su comercialización como tratamiento de primera línea de pacientes adultos que presentan carcinoma de células renales (CCR) avanzado. Por parte de EMA también cuenta con autorización para ser utilizado en adultos con linfoma de células del manto (LCM) en recaída y/o resistente al tratamiento.^{6,7} Ambas agencias en la actualidad no han autorizado su utilización en personas con diagnóstico de tumor desmoplásico de células redondas avanzado.

Temsirolimus es comercializado bajo el nombre comercial Torisel® en viales conteniendo 30 mg.^{6,7} La dosis recomendada de temsirolimus en CCR avanzado es de 25 mg de manera endovenosa (IV) una vez a la semana, mientras que para el tratamiento de LCM recaída y/o resistente es de 175 mg cada 21 días. El tratamiento debe administrarse hasta la progresión de la enfermedad o la presencia de efectos adversos no tolerables.^{6,7}

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar rápidamente los parámetros de eficacia, seguridad, costos y recomendaciones disponibles acerca del empleo de temsirolimus (Torisel®) en personas con diagnóstico de tumor desmoplásico de células redondas avanzado.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las principales bases de datos tales como PUBMED, LILACS, BRISA, COCHRANE, SCIELO, EMBASE, TRIPDATABASE como así también en sociedades científicas, agencias reguladoras, financiadores de salud y agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados, evaluación de tecnología sanitaria y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica.

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 8 de noviembre de 2023. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: ("Desmoplastic Small Round Cell Tumor"[Mesh] OR "Desmoplastic Small Round Cell Tumor"[tiab]) AND ("temsirolimus" [Supplementary Concept] OR temsirolimus [tiab]).

EVIDENCIA CLÍNICA

No se hallaron ensayos clínicos publicados que hayan evaluado la eficacia y seguridad de la utilización de temsirolimus (Torisel®) en personas con diagnóstico de tumor desmoplásico de células redondas avanzado.

Tarek y cols. publicaron una serie de casos de cinco personas con tumor desmoplásico de células redondas avanzado, donde los mismos fueron identificados de manera retrospectiva.⁸ La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 15 años (rango 11-28 años). Todas las personas recibieron como tratamiento inicial quimioterapia sistémica seguida de cirugía citorrreductora, HIPEC, radioterapia y quimioterapia de mantenimiento con irinotecán y temozolomida. Todos ellos recibieron temsirolimus, vinorelbina, y ciclofosfamida. La mediana del número de ciclos de tratamientos administrados fue de 7 (rango: 4 a 14). El análisis de supervivencia libre de progresión de la enfermedad se realizó sobre 3 pacientes debido a que dos pacientes fueron excluidos por modificaciones del tratamiento. La mediana del tiempo hasta la progresión en estos tres pacientes fue de 8,5 meses (rango de 7 a 16 meses). El estudio reportó que un total de cuatro pacientes tuvieron respuesta parcial. Los efectos adversos que fueron reportados fueron fatiga de grado 2 (n=3), neutropenia de grado 3-4 (n=4), mucositis grado 2-3 (n=4) e insuficiencia renal aguda de grado 1 (n=2), donde tres personas fueron hospitalizadas por neutropenia y fiebre.

Se identificó un único estudio en curso, sin resultados aún publicados, que tiene el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos farmacológicos (temsirolimus, temozolomida e irinotecán) disponibles para personas con tumores familiares al sarcoma de Ewing y tumores desmoplásicos de células redondas pequeñas previamente no tratados (NCT01946529).⁹ Este estudio es un ensayo clínico abierto y no aleatorizado que se desarrolla en un solo centro de los Estados Unidos, y que estratificará a los participantes según las características del tumor en alto riesgo y riesgo estándar. Por el momento, los responsables del estudio informaron que el análisis interino determinó que no se cumplió con el objetivo principal del estudio y se ha detenido la inclusión de personas.

COSTOS

No se hallaron evaluaciones económicas publicadas para esta intervención en Argentina y el Mundo. El precio de adquisición internacional de referencia, y sin descuentos, de temsirolimus para los Estados Unidos sobre un vial de 25mg/ml es de USD 1.213 (ARS 443.352 noviembre/23).¹⁰

RECOMENDACIONES

No se hallaron guías de práctica clínica actualizadas en Argentina y en el Mundo que recomienden la tecnología en la indicación evaluada. Las guías actualizadas de la Red Nacional de Centros para el Tratamiento Integral del cáncer de los Estados Unidos (NCCN, su sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) no mencionan el uso de temsirolimus dentro de las opciones terapéuticas para el tratamiento de los tumores desmoplásicos de células redondas avanzados.⁴ Un consenso de expertos estadounidenses sobre la temática publicado en 2020 no menciona el uso de temsirolimus dentro de las opciones de tratamiento.¹¹

REFERENCIAS

1. Wei G, Shu X, Zhou Y, Liu X, Chen X, Qiu M. Intra-Abdominal Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Current Treatment Options and Perspectives. *Front Oncol.* 2021;11:705760. doi:10.3389/FONC.2021.705760/BIBTEX
2. Bexelius TS, Wasti A, Chisholm JC. Mini-Review on Targeted Treatment of Desmoplastic Small Round Cell Tumor. *Front Oncol.* 2020;10. doi:10.3389/FONC.2020.00518
3. Lettieri CK, Garcia-Filion P, Hingorani P. Incidence and Outcomes of Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *J Cancer Epidemiol.* 2014;2014. doi:10.1155/2014/680126
4. Armstrong SA, Bishop AJ, Bui MM, et al. NCCN Guidelines: Soft Tissue Sarcoma (Version 2.2023). Published online 2023. Accessed November 10, 2023. <https://www.nccn.org/home/member->
5. Hovsepyan S, Giani C, Pasquali S, et al. Desmoplastic small round cell tumor: from state of the art to future clinical prospects. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2023;23(5):471-484. doi:10.1080/14737140.2023.2200171
6. European Medicines Agency. Torisel (temsirolimus). Accessed November 10, 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/torisel>
7. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Highlights of Prescribing Information: TORISEL Kit (NDA: 022088). Accessed November 7, 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/022088s021s023lbl.pdf
8. Tarek N, Hayes-Jordan A, Salvador L, McAleer MF, Herzog CE, Huh WW. Recurrent desmoplastic small round cell tumor responding to an mTOR inhibitor containing regimen. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(1). doi:10.1002/PBC.26768
9. ClinicalTrials.gov. Therapeutic Trial for Patients With Ewing Sarcoma Family of Tumor and Desmoplastic Small Round Cell Tumors (NCT01946529). Accessed November 10, 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01946529?cond=desmoplastic%20small%20round%20cell%20tumor&intr=Temsirolimus&rank=1>
10. Drugs.com. Temsirolimus Prices. . Accessed November 10, 2023. <https://www.drugs.com/price-guide/temsirolimus>
11. Izquierdo FJ, Plana A, Schuitevoerder D, et al. The Chicago Consensus on peritoneal surface malignancies: Management of desmoplastic small round cell tumor, breast, and gastrointestinal stromal tumors. *Cancer.* 2020;126(11):2566-2570. doi:10.1002/CNCR.32856

*primero
la gente*



argentina.gob.ar/salud