

Análogo de la Rapamicina administrado como tratamiento de mantenimiento a pacientes con Sarcoma metastásico óseo o de partes blandas

Se trata de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, de fase III, doble ciego y controlado con placebo de un análogo de la Rapamicina frente a placebo oral en pacientes con sarcoma metastásico de partes blandas u óseo que hayan obtenido una respuesta completa, una respuesta parcial o enfermedad estable tras una quimioterapia de 1ª, 2ª ó 3ª línea. Se aleatorizará a los pacientes en una relación 1:1 para recibir el fármaco en investigación o placebo.

El ensayo se ha diseñado para probar la hipótesis de que se inducirá una mejora clínicamente significativa en la supervivencia sin progresión en los pacientes tratados con el análogo de la rapamicina en comparación con placebo.

- El fármaco en investigación:

Se trata un análogo de la rapamicina con capacidad para inhibir el mTOR. En estudios *in vitro*, mostró actividad antiproliferativa en una amplia gama de líneas celulares tumorales humanas, como fibrosarcoma, glioblastoma, eritroleucemia, cáncer de próstata, colon, ovario, endometrio y mama. La actividad antiproliferativa *in vitro* de este fármaco fue aditiva o sinérgica con otros citotóxicos o antineoplásicos dirigidos, como cisplatino, docetaxel, doxorubicina, imatinib, y trastuzumab. Además, mostró actividad *in vivo* cuando se administró por vía intraperitoneal en modelos de xenoinjerto tumoral murino usando líneas celulares de tumores humanos que representaban el glioblastoma, cánceres de próstata, mama, pulmón, colon y páncreas, así como diversos sarcomas. También se ha observado actividad antineoplásica en un subgrupo de estos modelos cuando se administró por vía oral.

El fármaco en investigación se encuentra actualmente en fase de desarrollo clínico como posible tratamiento para los pacientes con procesos malignos avanzados en ensayos de fase I y de fase II por vía intravenosa y oral en ensayos con fármacos en monoterapia o combinados. Hasta ahora, estos ensayos han mostrado que tiene un perfil de seguridad favorable y posee actividad antitumoral en una amplia variedad de cánceres, como los sarcomas.

Criterios de inclusión

1. Diagnóstico histológico comprobado de sarcoma de partes blandas u óseo con metástasis, con la excepción de ciertos subtipos histopatológicos de sarcoma reconocidos por los expertos por no ofrecer ningún beneficio de las quimioterapias tradicionales o con una evolución natural claramente distinta. Véase en el apéndice G una lista de los subtipos de sarcoma excluidos.
2. Respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable en la actualidad, definidas por los criterios RECIST tras un mínimo de 4 ciclos (y un máximo de 12 meses) de cualquier quimioterapia con citotóxicos previa de 1ª, 2ª y 3ª línea por enfermedad metastásica.
3. Estado de la enfermedad (EE o mejor respuesta) confirmado por una revisión central de las dos evaluaciones radiológicas más recientes (p. ej., TAC o RMN) obtenidas a intervalos de un mínimo de 6 y un máximo 10 semanas.
4. Los pacientes con respuesta parcial o enfermedad estable al inicio del estudio deben tener al menos una lesión mensurable o evaluable según la definición de los criterios RECIST .
5. Los pacientes con sarcoma óseo metastásico deben tener al menos una lesión de las vísceras mesurable o haber logrado una respuesta completa de la metástasis visceral.
6. Estado funcional 0 ó 1 en el ECOG .
7. Hombre o mujer de ≥ 13 años de edad (los pacientes de 13-17 años de edad deben pesar al menos 45,4 kg). En regiones en las que la legislación local prohíba la inclusión de pacientes < 18 años de edad, sólo podrán participar los pacientes ≥ 18 años de edad.
8. Los pacientes presentarán una función orgánica y medular normal según la definición siguiente:
 - leucocitos $\geq 3.000/\mu\text{l}$
 - recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1.500/\mu\text{l}$
 - plaquetas $\geq 100.000/\mu\text{l}$
 - bilirrubina total inferior al límite superior de la normalidad establecido (salvo que el paciente sufra la enfermedad de Gilbert, en cuyo caso $\leq 1,5$ x LSN)
 - AST(GOT)/ALT(GPT) $\leq 2,5$ veces el límite superior de la normalidad establecido (o ≤ 5 x LSN si hay metástasis de hígado)
 - creatinina $\leq 1,5$ x LSN del centro (o aclaramiento de creatinina calculado ≥ 50 ml/min/1,73 m²).
9. Colesterol sérico ≤ 350 mg/dl y triglicéridos ≤ 400 mg/dl.
10. Los hombres y mujeres que no estén esterilizados quirúrgicamente o sean posmenopáusicas deben aceptar el uso de métodos anticonceptivos fiables desde el momento de la selección hasta 30 días después de la última dosis del fármaco del estudio.
11. Capaz de entender y dispuesto a firmar un documento de consentimiento informado por escrito.
12. Quimioterapia de 1ª, 2ª ó 3ª línea completada y haber recibido la última dosis ≥ 3 semanas antes de la aleatorización.
13. Distribución aleatoria y tratamiento que comiencen ≤ 8 semanas después del tratamiento previo.

1.1 Criterios de exclusión

Los siguientes criterios excluyen a los pacientes de este ensayo:

1. Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
2. Presencia de metástasis cerebral o del SNC comprobada o activa.
3. Tratamiento previo con rapamicina o análogos de la rapamicina.
4. Toxicidad actual relacionada con un tratamiento antineoplásico previo \geq grado 2 (excluida la alopecia) según los criterios de terminología comunes de NCI.
5. Otra neoplasia primaria en los tres últimos años (excepto el cáncer de piel que no sea melanoma y el carcinoma cervical in situ).
6. Hipersensibilidad comprobada de grado 3 ó 4 a antibióticos macrólidos (p. ej., claritromicina, eritromicina, azitromicina).
7. Tratamiento concomitante con medicaciones que induzcan o inhiban el CYP3A. Los pacientes deben llevar sin estas medicaciones \geq 2 semanas antes de la primera dosis del fármaco en investigación.
8. Enfermedad cardiovascular no controlada importante.
9. Infección activa que requiera tratamiento sistémico.
10. Infección comprobada por el VIH.
11. Tratamiento concomitante con inmunosupresores que no sean corticoesteroides prescritos a dosis estables durante \geq 2 semanas antes de la primera dosis programada del fármaco del estudio.
12. Recuperación insuficiente de cualquier intervención quirúrgica previa o haberse sometido a cualquier intervención quirúrgica mayor en las 2 semanas anteriores a la primera dosis del fármaco del estudio (con la excepción de intervenciones menores, p. ej., colocación de vía de acceso venoso central).
13. Presencia de cualquier enfermedad o alteración del sistema orgánico potencialmente mortales, que, en opinión del investigador, afectarían a la seguridad del paciente o interferirían en la evaluación de la seguridad del fármaco del estudio.