

Criterios de Inclusión

Para ser elegible para la inclusión en el estudio, el participante debe cumplir con **todos** los siguientes criterios:

1. Capacidad para otorgar consentimiento informado firmado, tal como se describe en la Sección 13.2, incluyendo el cumplimiento de los requisitos y restricciones establecidos en el formulario de consentimiento informado y en este protocolo.
2. Edad entre 18 y 79 años al momento de la firma del consentimiento informado.
3. Capacidad para cumplir con el protocolo del estudio, los procedimientos y las hospitalizaciones requeridas, según el juicio del investigador.
4. Estado funcional según la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de ≤ 2 .
5. Pacientes adultos con síndrome de Richter histológicamente comprobado, variante de células B grandes difusas, sin tratamiento previo, según criterios de la OMS 2008 (Swerdlow SH, 2008).
6. Evidencia en el cribado mediante citometría de flujo o inmunohistoquímica (IHC) de enfermedad CD20 positiva, según revisión central (se acepta expresión débil de CD20).
7. Función medular adecuada, independiente de factores de crecimiento o transfusión en el cribado, salvo citopenia claramente atribuible a afectación medular por leucemia linfocítica crónica (LLC), evaluada por el investigador:
 - a) Recuento plaquetario $\geq 75 \times 10^9/L$; si la trombocitopenia se debe claramente a afectación medular por LLC, el recuento plaquetario debe ser $\geq 30 \times 10^9/L$.
 - b) Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 1 \times 10^9/L$, salvo que la neutropenia sea claramente por afectación medular por LLC.
 - c) Hemoglobina total ≥ 9 g/dL, salvo anemia debida a afectación medular por LLC.
8. Depuración de creatinina medida o estimada ≥ 45 mL/min según método estándar institucional.
9. Expectativa de vida > 3 meses.
10. Para mujeres en edad fértil (WOCBP): acuerdo para mantenerse en abstinencia (sin relaciones heterosexuales) o usar métodos anticonceptivos con tasa de falla $< 1\%$ anual, y abstenerse de donar óvulos, durante el tratamiento y por al menos 3 meses después de la última dosis de mosunetuzumab y tocilizumab (si aplica).
 - a) Se recomienda abstinencia o anticoncepción durante 12 meses tras la última dosis de ciclofosfamida, doxorubicina o vincristina.
 - b) Mujer en edad fértil: postmenárgica, sin menopausia (≥ 12 meses de amenorrea continua sin otra causa), no estéril permanente por cirugía o causa determinada por el investigador.
 - c) Métodos anticonceptivos con tasa de falla $< 1\%$ incluyen ligadura bilateral de trompas, esterilización masculina, anticonceptivos hormonales que inhiben la ovulación, dispositivos intrauterinos hormonales o de cobre.
 - d) La abstinencia sexual debe evaluarse en función de la duración del ensayo y estilo de vida. Métodos como abstinencia periódica y coitus interruptus no son adecuados.
 - e) Según regulaciones locales, se describirán métodos anticonceptivos adecuados y la fiabilidad de la abstinencia en el consentimiento informado.
11. Para hombres: acuerdo para mantenerse en abstinencia (sin relaciones heterosexuales) o usar preservativo, y abstenerse de donar espermatozoides, según:

GELLC-9-RICHTER / M043880 Clinical Trial Protocol (Version 2.0) Protocol No. MO43880

a) Con pareja femenina en edad fértil o embarazada, el hombre debe mantener abstinencia o usar preservativo durante el tratamiento y por 60 días después de la última dosis de tocilizumab (si aplica), y durante 12 meses tras la última dosis de ciclofosfamida, doxorubicina o vincristina. Debe abstenerse de donar espermatozoides durante este periodo.

b) La fiabilidad de la abstinencia debe evaluarse conforme a la duración del estudio y estilo de vida del individuo. Métodos como abstinencia periódica y coitus interruptus no son adecuados. Según regulaciones locales, la fiabilidad de la abstinencia se describirá en el consentimiento informado.

Criterios de Exclusión

Los pacientes elegibles para este estudio **no deben cumplir ninguno** de los siguientes criterios:

1. Embarazo, lactancia o intención de quedar embarazada durante el estudio o dentro de los 3 meses posteriores a la última dosis de mosunetuzumab.
 - a) Las mujeres en edad fértil (WOCBP) deben tener un resultado negativo en la prueba de embarazo sérica dentro de los 14 días previos al inicio del tratamiento del estudio. Si no se realizó la prueba sérica en ese período, se debe disponer de un resultado negativo en la prueba de embarazo en orina (realizada dentro de los 7 días previos al tratamiento).
2. Haber recibido alguno de los siguientes tratamientos antes de ingresar al estudio:
 - a) Tratamiento con mosunetuzumab u otros anticuerpos biespecíficos dirigidos contra CD20/CD3.
3. Haber recibido alguno de los siguientes tratamientos, ya sean experimentales o aprobados, para tratar síndrome de Richter (RS), en los períodos indicados antes del inicio del tratamiento del estudio:
 - a) Trasplante de células madre autólogas (TMC) dentro de los 100 días previos a la primera administración de mosunetuzumab.
 - b) Trasplante de células madre alogénicas para LLC.
 - c) Terapia CAR T para LLC dentro de los 100 días antes del primer tratamiento del estudio.
 - d) Tratamiento con corticosteroides sistémicos ≤ 20 mg/día de prednisona o equivalente para controlar síntomas relacionados con la progresión de la enfermedad, por un máximo de 5 días antes del inicio del ciclo 1 día 1 (C1D1). Se permiten corticosteroides inhalados.
4. Afectación del sistema nervioso central (SNC) documentada por citología de líquido espinal o imágenes.
5. Transformación de LLC a leucemia prolinfocítica.
6. Historia de malignidad previa, excepto:
 - a) Malignidades tratadas con intención curativa y sin enfermedad activa conocida durante ≥ 2 años antes de la inclusión.
 - b) Cáncer de piel no melanoma o lentigo maligno tratados adecuadamente sin evidencia de enfermedad.
 - c) Carcinoma cervical in situ tratado adecuadamente sin evidencia de enfermedad.
 - d) Cáncer de próstata de bajo grado, estadio temprano y localizado, tratado quirúrgicamente o adecuadamente sin evidencia de enfermedad.

GELLC-9-RICHTER / M043880 Clinical Trial Protocol (Version 2.0) Protocol No. MO43880

7. Cualquiera de las siguientes anomalías de laboratorio:
 - a) Depuración calculada de creatinina < 45 mL/min (según método institucional estándar).
 - b) Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $< 1.0 \times 10^9/L$, salvo que sea secundario a afectación medular por LLC.
 - c) Recuento plaquetario $< 75 \times 10^9/L$, excepto si la trombocitopenia es claramente por afectación medular por LLC (según criterio del investigador), en cuyo caso el criterio de exclusión es recuento $< 30 \times 10^9/L$.
 - d) Aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) > 2.5 veces el límite superior normal (LSN).
 - e) Bilirrubina total sérica > 1.5 veces LSN, excepto en casos de síndrome de Gilbert.
8. Historia de reacciones alérgicas graves o anafilácticas a terapias con anticuerpos monoclonales humanizados o murinos (o proteínas de fusión relacionadas).
9. Contraindicación para el uso de tocilizumab.
10. Presencia de cualquier trastorno autoinmune activo, incluyendo anemia hemolítica autoinmune o trombocitopenia autoinmune al momento de la primera dosis de terapia.
 - a) Pacientes con historia de púrpura trombocitopénica inmune o anemia hemolítica autoinmune relacionada con la enfermedad pueden ser elegibles.
11. Historia de enfermedad autoinmune, incluyendo pero no limitado a miastenia gravis, miositis, hepatitis autoinmune, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, trombosis vascular asociada a síndrome antifosfolípido, granulomatosis de Wegener, síndrome de Sjögren, síndrome de Guillain-Barré, esclerosis múltiple, vasculitis o glomerulonefritis. Excepciones:
 - a) Pacientes con hipotiroidismo autoinmune controlado con dosis estable de hormona tiroidea.
 - b) Pacientes con diabetes tipo 1 controlada bajo tratamiento con insulina.
 - c) Pacientes con historia remota o enfermedad autoinmune bien controlada, sin tratamiento inmunosupresor durante 12 meses, pueden ser elegibles tras revisión con los Coordinadores.
12. Historia de trasplante de órgano sólido.
13. Infecciones que requieren tratamiento IV con antibióticos o hospitalización (Grado 3 o 4) en las 4 semanas previas a la inclusión, o infección activa conocida (bacteriana, viral incluyendo SARS-CoV-2, fúngica, micobacteriana, parasitaria u otra) al momento de la inclusión (excepto infecciones fúngicas de lechos ungueales).
14. Historia confirmada de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).
15. Resultado positivo en prueba serológica de VIH en el cribado.
16. Resultado positivo para infección crónica por hepatitis B (HBsAg positivo). Participantes con infección oculta o previa (anticuerpo total core positivo y HBsAg negativo) pueden incluirse si la carga viral (HBV DNA) es indetectable y aceptan realizar pruebas mensuales y profilaxis antiviral según indicación.
17. Infección aguda o crónica por hepatitis C (HCV). Participantes con anticuerpos positivos deben ser negativos para HCV por PCR para ser elegibles.
18. Infección activa crónica conocida o sospechada por virus Epstein-Barr (CAEBV).

GELLC-9-RICHTER / M043880 Clinical Trial Protocol (Version 2.0) Protocol No. MO43880

19. Pacientes con historia de síndrome de activación de macrófagos (MAS) o linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH).
20. Haber recibido vacuna viva atenuada en las 4 semanas previas a la primera dosis del estudio, o que se prevea que se requiera durante el estudio o dentro de los 5 meses posteriores a la última dosis.
21. Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 50% por gammagrafía de adquisición múltiple (MUGA) o ecocardiograma.
22. Evidencia de enfermedad concomitante significativa que pueda afectar el cumplimiento del protocolo o la interpretación de resultados, incluyendo pero no limitado a:
 - a) Enfermedad cardiovascular significativa (clase III o IV NYHA, infarto en los últimos 3 meses, arritmia inestable, angina inestable).
 - b) Enfermedad pulmonar significativa (como enfermedad pulmonar obstructiva o historia de broncoespasmo).
 - c) Historia clínica significativa de enfermedad hepática, incluyendo hepatitis viral u otra o cirrosis.
 - d) Historia actual o pasada de enfermedad del SNC, como accidente cerebrovascular, epilepsia, vasculitis del SNC o enfermedad neurodegenerativa.
 - e) Se permiten pacientes con historia de accidente cerebrovascular sin eventos ni secuelas neurológicas en el último año, según juicio del investigador.
 - f) Se permiten pacientes con historia de epilepsia sin crisis en los últimos 2 años, con o sin medicación antiepiléptica.
23. Cirugía mayor en las 4 semanas previas a la administración del primer tratamiento, salvo procedimientos indicados en el protocolo (por ejemplo, biopsias tumorales o de médula ósea).
24. Dependencia a patrocinador o investigador.
25. Cualquier condición médica grave o anormalidad en pruebas de laboratorio que, según juicio del investigador, contraindique la participación segura y la finalización del estudio.