

## Estudio Fase 1/2, Multicéntrico, Abierto y de Escalada de Dosis de IDP-121 en Pacientes con Neoplasias Hematológicas Recaídas o Refractarias (CASSANDRA)

### Criterios de Inclusión

Los pacientes que cumplan **todos** los siguientes criterios de inclusión serán elegibles para participar en el estudio:

1. **Edad:**  
≥ 18 años.
2. **Estado funcional:**  
Puntuación en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) < 2.
3. **Expectativa de vida:**  
≥ 3 meses.
4. **Cumplimiento:**  
A criterio del investigador, el paciente debe estar dispuesto y ser capaz de cumplir con los requisitos del protocolo.
5. **Consentimiento informado:**  
El paciente debe haber otorgado **consentimiento informado por escrito de forma voluntaria** antes de realizar cualquier procedimiento del estudio que no forme parte de la atención médica habitual, comprendiendo que puede retirar dicho consentimiento en cualquier momento sin perjuicio para su atención médica futura.
6. **Diagnóstico elegible:**  
Pacientes con diagnóstico de una de las siguientes neoplasias hematológicas que **no sean elegibles para recibir los tratamientos disponibles**:
  - Leucemia linfocítica crónica (LLC)
  - Linfoma difuso de células B grandes no especificado (DLBCL-NOS)
  - Linfoma de células B de alto grado con reordenamientos dobles o triples (*double hit/triple hit*, HGBL-DH/TH)
  - Linfoma de células B de alto grado no especificado (HGBL-NOS)
  - Mieloma múltiple (MM)
7. **Parámetros hematológicos y bioquímicos adecuados:**
  - a. Hemoglobina > 8,0 g/dL (sin soporte transfusional en los 7 días previos).
  - b. Recuento de plaquetas >  $75 \times 10^9/L$  (sin soporte transfusional en los 7 días previos).  
En pacientes con infiltración medular, se acepta un recuento  $\geq 50 \times 10^9/L$ .
  - c. Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) >  $0,75 \times 10^9/L$  (sin soporte con G-CSF en los 7 días previos).
  - d. Aspartato aminotransferasa (AST) <  $2,5 \times \text{LSN}$  (o <  $5 \times \text{LSN}$  en pacientes con metástasis hepáticas).
  - e. Alanina aminotransferasa (ALT) <  $2,5 \times \text{LSN}$  (o <  $5 \times \text{LSN}$  en pacientes con metástasis hepáticas).
  - f. Bilirrubina total <  $2 \times \text{LSN}$ .
  - g. Aclaramiento de creatinina medido o calculado > 50 mL/min (según la fórmula de Cockcroft-Gault).
8. **Función cardíaca adecuada:**  
Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) > 50% o superior al límite inferior normal institucional (LLN), lo que sea menor, determinada por ecocardiograma.

## Criterios de Exclusión

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

1. **Toxicidad persistente no hematológica** clínicamente significativa relacionada con tratamientos previos.  
*(Se permiten alopecia y neuropatía periférica sintomática de grado < 2 según NCI-CTC).*
2. **Mujeres embarazadas o en período de lactancia;** hombres o mujeres con potencial reproductivo\* que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces (p. ej., anticoncepción hormonal combinada o solo con progestágeno asociada a inhibición de la ovulación, dispositivo intrauterino, sistema intrauterino liberador de hormona, oclusión tubárica bilateral, pareja vasectomizada o abstinencia sexual).  
\* Se considera mujer con potencial reproductivo a toda aquella fértil desde la menarquia hasta la menopausia, salvo esterilización permanente.  
\* Se considera hombre fértil desde la pubertad, salvo esterilización permanente mediante orquiectomía bilateral.
3. **Antecedente de otra neoplasia maligna** en los últimos 5 años, excepto carcinoma basocelular o epidermoide de piel, o carcinoma in situ de cualquier localización.
4. **Antecedente de hipotensión clínica significativa.**
5. **Antecedentes de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad clínicamente significativas.**
6. **Antecedente o presencia de enfermedad vascular clínicamente relevante o de alto riesgo vascular**, según el criterio del investigador, incluyendo (sin limitarse a):
  - Tromboembolismo
  - Enfermedad arterial periférica
  - Vasculitis
7. **Otras enfermedades o condiciones clínicas relevantes:**
  - Insuficiencia cardíaca congestiva o angina de pecho; infarto de miocardio dentro de los 12 meses previos a la inclusión.
  - Hipertensión arterial no controlada o arritmias cardíacas (requerimiento de cambio de medicación en los últimos 3 meses o ingreso hospitalario en los últimos 6 meses).
  - Antecedentes de trastornos neurológicos o psiquiátricos significativos.
8. **Infección activa o clínicamente significativa.**
9. **Enfermedad hepática no neoplásica relevante** (p. ej., cirrosis o hepatitis crónica activa).
10. **Pacientes con infección conocida por:**
  - Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
  - Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) positivo
  - Infección activa por hepatitis C
  - Citomegalovirus (CMV) positivo.
11. **Terapia antitumoral concomitante** dentro de los 14 días previos al Día 1 del Ciclo 1.
12. **Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos** en los 3 meses previos o enfermedad de injerto contra huésped (EICH) activa con tratamiento inmunosupresor.
13. **Limitaciones para cumplir el tratamiento o el seguimiento** de acuerdo con el protocolo.
14. **Vacunación contra COVID-19:**  
Si se administra, deberá realizarse al menos **72 horas antes** del inicio del tratamiento del estudio o **tras completar el período de toxicidad limitante de dosis (DLT)** en la fase de escalada de dosis.

