

Estudio Fase 2/3, Aleatorizado y Abierto, para Comparar la Eficacia y Seguridad de la Combinación de Beleodaq-CHOP o Folotyn-COP frente al Régimen CHOP Solo en Pacientes con Diagnóstico Reciente de Linfoma T Periférico

Criterios de Inclusión

Todos los criterios de inclusión enumerados a continuación deben cumplirse:

1. Diagnóstico:

Paciente con diagnóstico reciente, sin tratamiento previo, con linfoma T periférico (PTCL) confirmado histológicamente según revisión patológica local, y elegible para recibir belinostat, pralatrexato y CHOP. El material de patología debe estar disponible en el centro para cada paciente antes de la inclusión, de modo que pueda enviarse al Patrocinador (o su designado) para confirmación posterior.

Subtipos incluidos según la clasificación OMS actualizada:

- Linfoma T periférico, no especificado (NOS)
- Linfoma T angioinmunoblástico
- Linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) negativo para ALK *(Los pacientes con ALCL son elegibles solo si Brentuximab Vedotin (BV) no está aprobado comercialmente, no está disponible en el país o el paciente presenta contraindicación para recibir BV)*
- Linfoma T folicular
- Otros subtipos: linfoma T/NK extraganglionar tipo nasal, linfoma T asociado a enteropatía, linfoma T hepatosplénico y linfoma T subcutáneo tipo paniculitis

Requisitos adicionales:

- Expresión de CD30 y fenotipo de célula T folicular cooperadora (TFH) documentados.

2. Enfermedad medible:

Al menos un sitio de enfermedad medible según los criterios RECIL 2017, evaluado por el investigador local (ver Apéndice 3).

3. Estado funcional:

ECOG ≤ 2 .

4. Parte 1 (Determinación de dosis): Función hematológica, hepática y renal adecuadas:

- a. Neutrófilos absolutos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ o $\geq 1,0 \times 10^9/L$ si hay infiltración medular.
- b. Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ o $\geq 75 \times 10^9/L$ si hay infiltración medular.
- c. Bilirrubina total $\leq 1,5$ mg/dL.
- d. AST (SGOT) y ALT (SGPT) $\leq 3 \times$ LSN; $\leq 5 \times$ LSN si hay compromiso hepático documentado.
- e. Aclaramiento de creatinina calculado ≥ 60 mL/min.

5. **Parte 2 (Eficacia y seguridad): Inclusión con disfunción relacionada con la enfermedad (según ficha técnica):**
 - a. Neutrófilos absolutos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ o $\geq 1,0 \times 10^9/L$ si hay infiltración medular.
 - b. Plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ o $\geq 75 \times 10^9/L$ si hay infiltración medular.
 - c. Bilirrubina total $\leq 1,5$ mg/dL.
 - d. AST (SGOT) y ALT (SGPT) $\leq 3 \times$ LSN; $\leq 5 \times$ LSN si hay compromiso hepático documentado.
 - e. Aclaramiento de creatinina calculado ≥ 60 mL/min.
6. **Genotipo UGT1A1:**

Debe haber sido caracterizado (ver modificaciones de dosis de belinostat si es anormal) y estar disponible para documentación.
7. **Consentimiento informado:**

El paciente debe estar dispuesto y ser capaz de otorgar consentimiento informado por escrito, adherirse a los esquemas de dosificación y visitas, y cumplir con todos los requisitos del estudio.
8. **Edad:**

Paciente (hombre o mujer) de al menos 18 años al momento del consentimiento informado.
9. **Anticoncepción:**

El paciente debe comprometerse a utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces, uno de los cuales debe ser de barrera, desde el ingreso al estudio hasta al menos 6 meses después de la última dosis del tratamiento (ver Apéndice 4).
10. **Prueba de embarazo:**

Las mujeres con potencial reproductivo deben tener una prueba de embarazo en orina negativa dentro de las 4 semanas previas al inicio del tratamiento.
Las mujeres posmenopáusicas por al menos 1 año (más de 12 meses sin menstruación) o esterilizadas quirúrgicamente no requieren esta prueba (ver Apéndice 4).

Criterios de Exclusión

Un paciente no será elegible si cumple cualquiera de los siguientes criterios:

1. **Diagnóstico excluyente:**
 - a. Linfoma o leucemia de precursores de células T
 - b. Linfoma/leucemia de células T del adulto
 - c. Leucemia prolinfocítica de células T
 - d. Leucemia de células T grandes granulares
 - e. ALCL de tipo cutáneo primario
 - f. Linfoma cutáneo de células T (micosis fungoide o síndrome de Sézary)
 - g. ALCL tratable con Brentuximab Vedotin (BV)
2. **Tratamiento concomitante:**

Uso de inhibidores potentes de UGT1A1 (deben suspenderse al menos una semana antes de la aleatorización; pueden reanudarse si el tratamiento no incluye belinostat).

3. **Neoplasia maligna activa concurrente:**
Excepto tumores cutáneos no melanoma y cáncer cervical in situ tratados con resolución completa y sin evidencia de enfermedad activa o recurrente.
Los pacientes con antecedentes de malignidad o enfermedad grave previa deben estar libres de enfermedad por al menos 5 años.
4. **Tratamiento previo con inhibidores de HDAC o pralatrexato.**
5. **Anomalías cardíacas:**
Incluye prolongación del QT/QTc (>450 msec), síndrome de QT largo, infarto de miocardio en los 6 meses previos, enfermedad cardiovascular significativa o uso de medicación que pueda inducir Torsades de Pointes.
6. **Hipertensión no controlada.**
7. **Infecciones virales:**
 - a. VIH positivo con carga viral detectable y no controlada.
 - b. Hepatitis B o C con carga viral detectable y no controlada o evidencia de enfermedad crónica activa.
8. **Metástasis en sistema nervioso central.**
9. **Infección activa no controlada, enfermedad médica subyacente o anomalía grave que impida recibir el tratamiento.**
10. **Uso reciente de productos en investigación:**
Medicamentos, biológicos o dispositivos dentro de los 28 días previos al inicio del tratamiento o planeado durante el estudio.
11. **Antecedentes de abuso de drogas o alcohol.**
12. **Mujeres embarazadas o en período de lactancia.**