

MK-2140-010: Estudio de fase 3, aleatorizado, abierto y multicéntrico de Zilovetamab Vedotin (MK-2140) en combinación con R-CHP versus R-CHOP en participantes con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) no tratado previamente (waveLINE-010).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Un individuo es elegible para inclusión en el estudio si cumple **todos** los siguientes criterios:

Tipo de participante y características de la enfermedad

1. Diagnóstico histológicamente confirmado de LDCBG mediante biopsia previa, según la clasificación de la OMS de neoplasias hematopoyéticas y de tejidos linfoides (Swerdlow, S.H. et al., 2016), que incluye, entre otros: LDCBG, NOS subtipo centro germinal o subtipo células B activadas; LDCBG tipo pierna; LDCBG EBV+ NOS; y LDCBG rico en células T e histiocitos.

Nota: Los participantes con HGBL serán excluidos.

2. Enfermedad positiva por PET en el cribado, definida como 4–5 en la escala de Lugano de 5 puntos.
3. No haber recibido tratamiento previo para su LDCBG.

Datos demográficos

4. Persona de cualquier sexo/género, ≥ 18 años en el momento de firmar el consentimiento informado documentado.

Sexo masculino asignado al nacer

5. Si es capaz de producir esperma, el participante debe aceptar durante el período de intervención y por al menos el tiempo requerido para eliminar cada intervención tras la última dosis:
 - Zilovetamab vedotina: 110 días.
 - Ciclofosfamida: 90 días.
 - Doxorubicina: 90 días.
 - Rituximab (o biosimilar): no requiere anticoncepción.
 - Vincristina: 110 días.

Además:

- Abstenerse de donar esperma.
- Abstinencia sexual completa como estilo de vida habitual **O** uso de preservativo en relaciones pene-vaginales con pareja no embarazada + un método anticonceptivo adicional.

Nota: Si es azoospermico (vasectomizado o por causa médica documentada), no requiere anticoncepción.

Sexo femenino asignado al nacer

6. Mujer en edad fértil (MEF): prueba de embarazo altamente sensible negativa (orina <24h o suero <72h antes de la primera dosis).
7. MEF: no lactando durante el tratamiento ni hasta al menos 180 días (brazo 1) o 210 días (brazo 2) después.
8. MEF: uso de un método anticonceptivo altamente eficaz (fallo <1% anual) o abstinencia sexual completa como estilo de vida habitual durante el tratamiento y por el tiempo necesario para eliminar la intervención:
 - Zilovertamab vedotina: 50 días.
 - Ciclofosfamida: 180 días.
 - Doxorubicina: 180 días.
 - Rituximab (o biosimilar): 365 días.
 - Vincristina: 50 días.

Además: compromiso de no donar ovocitos ni criopreservarlos para reproducción durante este periodo.

Consentimiento informado

9. El participante ha firmado consentimiento informado documentado.
 - Si es legalmente ciego, no sabe leer o tiene discapacidad intelectual leve, podrá participar si expresa voluntad, un representante legal firma y un testigo imparcial asiste al proceso.

Categorías adicionales

10. Se debe aportar muestra de tejido tumoral archivada o biopsia reciente (≤ 60 días) o excisional de lesión no irradiada.
11. Estado funcional ECOG 0–2 dentro de los 7 días previos a la aleatorización. (Máx. 20% de los pacientes con ECOG 2 por brazo).
12. Puntuación IPI de 2–5 en los 7 días previos. (Máx. 30% de los pacientes con IPI=2 por brazo).
13. Fracción de eyección ventricular $\geq 45\%$ (ECO o MUGA).
14. Participantes con VIH: elegibles si VIH bien controlado bajo TAR con:
 - CD4 $\geq 350/\text{mm}^3$.
 - Carga viral indetectable (<50 copias/ml) al menos 12 semanas antes.
 - Sin infecciones oportunistas definitorias de SIDA en los últimos 12 meses.
 - TAR estable ≥ 4 semanas.
 - TAR sin interacción con CYP3A4.
15. Portadores de HBsAg positivo: elegibles si en tratamiento antiviral y carga viral indetectable antes de la aleatorización.

16. Antecedente de infección por HCV: elegibles si ARN indetectable y tratamiento antiviral completado ≥ 4 semanas antes.
 17. Función orgánica adecuada (tabla):
 - Neutrófilos $\geq 1000/\mu\text{L}$.
 - Plaquetas $\geq 50\,000/\mu\text{L}$.
 - Hemoglobina $\geq 8\text{ g/dL}$.
 - $\text{ClCr} \geq 30\text{ mL/min}$.
 - Bilirrubina total $\leq 1.5 \times \text{LSN}$ o directa $\leq \text{LSN}$.
 - $\text{AST/ALT} \leq 2.5 \times \text{LSN}$ ($\leq 5 \times \text{LSN}$ con metástasis hepáticas).
 - INR/PT y $\text{aPTT} \leq 1.5 \times \text{LSN}$ (excepto si está en anticoagulación con valores terapéuticos).
-

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Un individuo será excluido si cumple cualquiera de los siguientes:

Condiciones médicas

1. Historia de transformación de enfermedad indolente a LDCBG.
2. Diagnóstico de PMBCL o linfoma zona gris.
3. LDCBG estadio I de Ann Arbor.
4. Enfermedad cardiovascular clínicamente significativa: ACV/ictus (< 6 meses), IAM (< 6 meses), angina inestable, ICC $\geq \text{II}$ (NYHA), arritmia grave.
5. Prolongación de $\text{QTc} > 480\text{ mseg}$.
6. Derrame pericárdico o pleural clínicamente significativo.
7. Neuropatía periférica grado > 1 en curso.
8. Enfermedad desmielinizante tipo Charcot-Marie-Tooth.
9. VIH con antecedente de sarcoma de Kaposi y/o enfermedad de Castleman multicéntrica.

Terapias previas/concomitantes

10. Tratamiento con corticoides en curso $> 30\text{ mg/día}$ (prednisona equivalente), salvo pauta corta previa a C1D1.
11. Vacuna viva/atenuada dentro de los 30 días previos. (Permitidas vacunas inactivadas).
12. Intolerancia conocida a las intervenciones del estudio o sus excipientes.
13. Uso de inhibidores/inductores potentes de CYP3A4 en los 14 días previos o previsto durante el estudio.

14. Uso de moduladores potentes de CYP2D6 o P-gp en los 14 días previos o previsto durante el estudio.

Experiencia en ensayos previos

15. Uso de fármaco en investigación o dispositivo experimental en las 4 semanas previas.

Evaluaciones diagnósticas

16. Neoplasia adicional en progresión o tratada en los últimos 2 años (excepto carcinoma cutáneo basocelular/epidermoide o in situ tratados).
17. LDCBG activo del SNC.
18. Enfermedad autoinmune activa con tratamiento sistémico en los últimos 2 años.
19. Infección activa que requiera tratamiento sistémico.
20. Coinfección activa HBV (HBsAg+ y ADN detectable) y HCV (Ac HCV+ y ARN detectable).
21. Condición, terapia o anormalidad que interfiera con el estudio o no sea en el mejor interés del paciente, según el investigador.

Otros

22. Trasplante alogénico previo (tejido u órgano sólido).
23. Cirugía mayor reciente sin recuperación adecuada o complicaciones quirúrgicas activas.