

Ensayo Clínico Abierto, de Fase 2, de MEN1703 como Monoterapia y en Combinación con Glofitamab en Pacientes con Linfoma No Hodgkin de Células B Agresivo Recaído o Refractario (JASPIS-01)

Criterios de Inclusión

Cada participante debe cumplir los siguientes criterios de inclusión para ser elegible en el estudio, salvo que se especifique lo contrario:

1. **Edad:**
Tener ≥ 18 años al momento de otorgar el consentimiento informado por escrito, el cual debe firmarse antes del período de selección (*screening*).
2. **Diagnóstico confirmado:**
Confirmación histológica documentada de linfoma no Hodgkin de células B agresivo, incluyendo linfoma difuso de células B grandes no especificado (DLBCL NOS) y linfoma de células B indolente transformado, según la 5.ª edición de la Clasificación de Neoplasias Linfoides de la OMS (Alaggio 2022).
3. **Enfermedad recaída o refractaria (R/R):**
Haber recibido **al menos dos líneas previas de tratamiento sistémico** para linfoma no Hodgkin de células B agresivo, y cumplir con lo siguiente:
 - **Grupo 1:** Pacientes sin tratamiento previo con anticuerpo biespecífico anti-CD3xCD20.
 - **Grupo 2:** Pacientes que hayan agotado todas las opciones terapéuticas estándar disponibles.
4. **Lesión medible:**
Al menos un sitio de enfermedad medible según tomografía computarizada (TC) o tomografía por emisión de positrones (PET-TC), con afectación de dos o más lesiones o ganglios claramente delimitados.
5. **Parte 2 – Requisito adicional:**
Disponibilidad de tejido ganglionar al momento del *screening* adecuado para los análisis farmacodinámicos requeridos por el protocolo (ver Sección 8.5.2).
Se permite el uso de muestra de archivo si fue obtenida tras la recaída o confirmación de refractariedad luego del tratamiento más reciente, y se considera representativa del estado clínico al *screening*.
6. **Expectativa de vida ≥ 12 semanas.**
7. **Estado funcional:**
Puntuación ECOG de 0, 1 o 2.
8. **Función orgánica adecuada (en el *screening*):**
 - a) AST o ALT $\leq 2,5 \times$ el límite superior normal (LSN)
 - b) Bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ LSN ($\leq 3,0 \times$ LSN en pacientes con síndrome de Gilbert documentado y bilirrubina indirecta elevada)
 - c) Función renal adecuada: creatinina sérica $\leq 1,5 \times$ LSN o aclaramiento de creatinina (CrCl) ≥ 50 mL/min calculado por fórmula de Cockcroft-Gault (si la creatinina sérica no refleja adecuadamente la función renal)
 - d) Fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $\geq 40\%$ según práctica local.
9. **Función hematológica adecuada:**
 - a) Recuento de linfocitos $< 5,0 \times 10^9/L$
 - b) Plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$ (o $\geq 50 \times 10^9/L$ si existe infiltración medular o esplenomegalia) y sin transfusión de plaquetas en los 14 días previos a la primera dosis del fármaco del estudio
 - c) Hemoglobina $\geq 10,0$ g/dL (6,2 mmol/L) y sin transfusión en los 21 días previos a la

primera dosis

d) Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,0 \times 10^9/L$ (se permite soporte con factor de crecimiento según las normas institucionales).

10. **Parámetros de coagulación adecuados:**

Tiempo de protrombina (TP)/INR y tiempo parcial de tromboplastina (TPT) $< 1,5 \times$ LSN.

11. **Prueba de embarazo:**

Prueba sérica negativa en el *screening* y dentro de los 3 días previos a la primera dosis (aplica solo a mujeres con potencial reproductivo).

Menopausia definida como nivel de hormona foliculoestimulante (FSH) ≥ 30 UI/L sin terapia hormonal, o ausencia completa de menstruación durante al menos 12 meses consecutivos no atribuible a medicación, o esterilización quirúrgica exitosa.

12. **Anticoncepción:**

Aceptar el uso de **métodos anticonceptivos altamente eficaces** (ver Sección 13.1) durante el tratamiento y por al menos 1 mes después de suspender el fármaco del estudio (aplica a hombres y mujeres con potencial reproductivo).

Los varones sexualmente activos deben informar a sus parejas con potencial reproductivo que también utilicen anticoncepción eficaz durante el mismo período.

13. **Donación:**

Aceptar **no donar sangre, óvulos ni espermatozoides** durante la participación en el estudio y hasta 1 mes después de la última dosis del fármaco del estudio.

5.3 Criterios de Exclusión

Cada participante **no debe cumplir ninguno** de los siguientes criterios para ser elegible:

1. Linfoma primario del sistema nervioso central (SNC) o afectación del SNC por linfoma al *screening*.
2. Haber recibido tratamientos antineoplásicos (quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, biológica, inmunoterapia o fármacos en investigación) dentro de los **14 días o 5 semividas** (lo que sea menor) antes de la primera dosis del fármaco del estudio.
 - Los pacientes tratados previamente con células CAR-T o anticuerpo biespecífico anti-CD3xCD20 (solo permitido en Grupo 2) deben tener un **período de lavado ≥ 4 semanas**.
3. Participación concurrente en otro ensayo clínico terapéutico.
4. Toxicidad clínicamente significativa no resuelta (excepto alopecia) de terapias previas, que no haya disminuido a Grado ≤ 1 antes de la primera dosis.
5. Tratamiento previo con un **inhibidor de PIM**.
6. **Grupo 1 únicamente:** Cualquier terapia previa con anticuerpo biespecífico dirigido a CD3 y CD20.
7. Riesgo conocido de alergia a:
 - **Grupos 1 y 2:** MEN1703 o sus excipientes.
 - **Grupo 1:** glofitamab o sus excipientes.
8. Contraindicación para todos los **agentes reductores del ácido úrico**.
9. **Cirugía mayor** dentro del mes previo a la primera dosis.
10. **Trasplante de células madre hematopoyéticas** dentro de los 4 meses previos a la primera dosis.
11. Necesidad de **terapia inmunomoduladora sistémica** (cualquier dosis) o antecedentes confirmados de enfermedad autoinmune activa o inmunosupresión permanente.

12. Exposición a **vacunas vivas o atenuadas** dentro de las 4 semanas previas a la firma del consentimiento informado.
13. Evidencia de infección sistémica bacteriana, fúngica o viral **activa y no controlada**, excepto infecciones de Grado ≤ 2 (CTCAE) en mejoría o estables sin empeoramiento.
14. **Infección por VIH** definida por cualquiera de los siguientes:
 - a) Recuento de linfocitos CD4+ $< 350/\mu\text{L}$ al *screening*
 - b) Infección oportunista definitoria de SIDA en los últimos 12 meses
 - c) Terapia antirretroviral (TAR) por menos de 4 semanas o carga viral > 400 copias/mL antes del *screening*
 - d) Uso de TAR o antimicrobianos profilácticos con interacciones significativas o toxicidad superpuesta con el tratamiento del estudio.

Nota: la prueba de VIH no es obligatoria salvo requerimiento local.
15. **Enfermedad hepática activa** de cualquier causa, incluyendo hepatitis A (IgM positiva), hepatitis B (HBsAg positivo) o hepatitis C (anticuerpo anti-HCV positivo confirmado por ARN detectable).

Son elegibles los pacientes con HCV con ARN indetectable tras tratamiento, y los pacientes con antecedente de HBV si el ADN-HBV por PCR cuantitativa es negativo.
16. **Neumonitis inducida por fármacos** activa.
17. **Enfermedad inflamatoria intestinal** activa.
18. **Segunda neoplasia activa conocida**, excepto:
 - a) Cáncer cutáneo basocelular o escamoso tratado adecuadamente, o carcinoma in situ de cuello uterino.
 - b) Cáncer en estadio 1 tratado adecuadamente y en remisión ≥ 2 años.
 - c) Cáncer de próstata de bajo riesgo (Gleason < 7 y PSA < 10 ng/mL).
 - d) Cualquier otro cáncer libre de enfermedad ≥ 3 años.
19. Uso reciente (14 días o 5 semividas) de **sustratos sensibles de CYP2D6** o de rango terapéutico estrecho, **inhibidores potentes o moderados de CYP2D6**, o **inhibidores de BCRP**.
20. **Disfunción cardíaca**, definida como infarto de miocardio en los 6 meses previos, insuficiencia cardíaca clase III/IV NYHA, arritmias no controladas o angina inestable.
21. Tratamiento en curso para **evento tromboembólico activo**.

Nota: no aplica a tratamiento profiláctico para prevenir recurrencia de evento resuelto. Debe discutirse con el monitor médico si se requiere evaluación adicional de riesgo.
22. **Antecedente de arritmia ventricular grave** (p. ej., taquicardia o fibrilación ventricular ≥ 3 latidos consecutivos) o intervalo QTc ≥ 480 ms.

Nota: se aceptan valores hasta 500 ms si existe causa conocida (p. ej., bloqueo de rama) y está clínicamente controlada.
23. Cualquier enfermedad, síndrome o condición que **pueda afectar significativamente la administración oral del fármaco**.
24. Planificación de embarazo o lactancia durante el tratamiento y hasta 1 mes después de la última dosis.
25. Cualquier otra condición médica, enfermedad intercurrente, antecedente quirúrgico, hallazgo físico o electrocardiográfico (ECG) o anomalía de laboratorio que, a juicio del investigador, **pueda comprometer la seguridad del paciente o interferir con los objetivos del estudio**.