

REPIFIR: Estudio de fase II, adaptativo a la respuesta, abierto, multicéntrico, para evaluar la eficacia de Epcoritamab en pacientes con linfoma de células B grandes en recaída/refractario

Criterios de inclusión

Los pacientes elegibles para inclusión en este estudio deben cumplir todos los siguientes criterios:

1. Debe obtenerse consentimiento informado por escrito antes de realizar cualquier evaluación específica del estudio.
2. Edad >18 años.
3. Pacientes con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) confirmado histológicamente en recaída/refractario (R/R), incluyendo linfoma B difuso de células grandes (DLBCL), linfoma B primario mediastínico de células grandes (PMBCL), linfoma B de alto grado (HGBCL) y linfoma folicular grado 3B.
 - **Enfermedad en recaída:** se define como remisión completa tras el tratamiento de primera línea seguida de recurrencia de la enfermedad después de un mínimo de 6 meses de finalizado el tratamiento de primera línea. Se recomienda biopsia en el momento de la recaída, pero no es obligatoria.
 - **Enfermedad refractaria:** se define como ausencia de respuesta objetiva al tratamiento de primera línea (no se requiere biopsia si existe muestra diagnóstica disponible).

Cuatro grupos de pacientes son elegibles:

- Progresión de la enfermedad (PD) como mejor respuesta a primera línea.
 - Enfermedad estable (SD) como mejor respuesta tras al menos 4 ciclos de primera línea.
 - Respuesta parcial (PR) como mejor respuesta tras al menos 6 ciclos de primera línea.
 - Respuesta completa (CR) con recurrencia de la enfermedad dentro de <6 meses de completar la primera línea.
4. Los pacientes deben haber recibido una terapia de primera línea adecuada que incluya, como mínimo: un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab u obinutuzumab) y quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, hidroxidaunomicina, oncovin y prednisona) o similar.
 5. A criterio del investigador, el paciente no debe ser candidato a terapia CAR-T en primera recaída o no estar dispuesto a recibirla.
 6. Pacientes no elegibles para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (ASCT): edad ≥ 65 años y/o índice de comorbilidad de trasplante hematopoyético (HTC-CI) ≥ 3 , o que no deseen someterse al trasplante.
 7. Enfermedad positiva por PET.
 8. Estado funcional según ECOG 0 a 2.

9. Valores hematológicos:

- Hemoglobina ≥ 8 g/dl (se permite transfusión pero no dentro de los 7 días previos a la recogida de laboratorio de cribado).
- Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 1 \times 10^9$ /L (se permite factor de crecimiento en caso de afectación medular).
- Recuento absoluto de linfocitos $\geq 0.1 \times 10^9$ /L.
- Plaquetas $\geq 70 \times 10^9$ /L (a menos que la citopenia sea secundaria a infiltración medular; en este caso $\geq 50 \times 10^9$ /L si se documenta infiltración medular). Se permiten transfusiones plaquetarias, pero no dentro de los 7 días previos a la recogida de laboratorio de cribado.

10. Mujeres en edad fértil: prueba de embarazo negativa en orina o suero en el cribado y compromiso de utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento y hasta 4 meses después de la última dosis. Deben aceptar pruebas periódicas de embarazo.

- Mujeres no fértiles: premenáuricas; posmenopáusicas (≥ 50 años con amenorrea ≥ 12 meses o ≥ 6 meses con FSH > 40 IU/L o mIU/mL); esterilización definitiva (oclusión tubárica bilateral, histerectomía, salpingectomía u ooforectomía bilateral); u otras condiciones que imposibiliten el embarazo.

11. Hombres: uso de métodos anticonceptivos fiables si mantienen relaciones sexuales con mujeres en edad fértil, durante el tratamiento y hasta 4 meses después de la última dosis. Deben comprometerse a no donar sangre ni esperma durante este periodo.

12. Las mujeres deben comprometerse a no donar sangre ni ovocitos durante el estudio y hasta 4 meses después de la última dosis.

13. Mujeres en edad fértil: no amamantar durante el estudio y hasta 4 meses después de la última dosis.

14. Disposición y capacidad para cumplir visitas, tratamientos, pruebas de laboratorio y otros procedimientos del estudio.

15. No participación en otro ensayo clínico ni tratamiento con fármaco experimental.

Si el consentimiento no puede expresarse por escrito, deberá documentarse formalmente y con testigo independiente.

Criterios de exclusión

Los pacientes que cumplan cualquiera de los siguientes criterios **no son elegibles**:

1. Haber recibido más de una línea previa de tratamiento sistémico.
2. Linfoma del sistema nervioso central (SNC) detectable.
3. Deterioro significativo de la función orgánica:

GELTAMO
Protocol ((09/06/2025); v1.1) REPIFIR-AGR-GEL-23

- Aclaramiento de creatinina (Cockcroft-Gault) ≤ 45 ml/min.
 - Bilirrubina directa $< 2 \times \text{LSN}$ (excepto en síndrome de Gilbert).
 - ALT/AST $> 3 \times \text{LSN}$ o $> 5 \times \text{LSN}$ en afectación hepática documentada.
 - Derrame pleural clínicamente relevante.
 - Fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) $\leq 45\%$.
4. Trastorno concomitante grave que reduzca la esperanza de vida a < 3 meses.
5. Historia de trombosis venosa profunda/embolia, riesgo elevado de tromboembolismo o trombofilia conocida sin posibilidad de profilaxis adecuada.
6. Enfermedad cardíaca clínicamente significativa:
- Angina inestable en los últimos 6 meses.
 - Infarto agudo de miocardio en los últimos 6 meses.
 - Insuficiencia cardíaca congestiva grado III/IV (NYHA).
 - LVEF $\leq 45\%$.
7. Neoplasia maligna previa o actual distinta del diagnóstico de inclusión, salvo: carcinoma cervical $\leq$ estadio IB; carcinoma cutáneo no invasivo (basocelular o epidermoide); carcinoma vesical superficial no invasivo; cáncer de próstata localizado bajo grado (Gleason ≤ 6); carcinoma ductal in situ de mama; u otra neoplasia tratada con intención curativa y en remisión ≥ 3 años.
8. ASCT previo.
9. Terapia previa con anticuerpos biespecíficos anti-CD3/CD20 o tafasitamab.
10. Infección grave no controlada o que requiera antimicrobianos IV.
11. Historia de infección por VIH o hepatitis B o C activa.
- VIH: se permite inclusión si carga viral negativa y CD4 $> 200/\text{mm}^3$, en tratamiento ≥ 1 año.
 - Hepatitis B: excluidos si HBsAg positivo o PCR positiva. Si anti-HBc positivo $\rightarrow$ profilaxis obligatoria.
 - Hepatitis C: excluidos si ARN positivo.
12. Mujeres embarazadas o lactantes.
13. Transformación de Richter o antecedente de leucemia linfocítica crónica (LLC).
14. Radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia o agentes de investigación en las 4 semanas previas al Ciclo 1 Día 1.
15. Cirugía mayor en las 4 semanas previas (excepto diagnóstica).
16. Vacuna viva o vacuna COVID-19 en las 4 semanas previas.

GELTAMO

Protocol ((09/06/2025); v1.1) REPIFIR-AGR-GEL-23

17. Hipersensibilidad conocida a los fármacos del estudio o sus excipientes; reacciones alérgicas graves a anticuerpos monoclonales humanos, humanizados, quiméricos o murinos.
18. Relación cercana con el investigador (familiar o personal del centro de estudio).