

ENSAYOS CLÍNICOS EN NEOPLASIAS LINFOIDES MADURAS

Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL

Investigadores:

Alejandro Martín García-Sancho amartingarcia@saludcastillayleon.es

Norma Gutiérrez Gutiérrez ncgutierrez@saludcastillayleon.es

Almudena Navarro Bailón anavarrob@saludcastillayleon.es

Study coordinators

Magdalena García Astorga mgarcia.ibsal@saludcastillayleon.es

Manuel Delgado Criado mdelgadocri@saludcastillayleon.es

Andrea Torices Pajares atorices.ibsal@saludcastillayleon.es

ÍNDICE:

ENSAYOS CLÍNICOS CON RECLUTAMIENTO ABIERTO	4
LINFOMAS B CÉLULAS GRANDES.....	4
1ª LÍNEA.....	4
ZUMA-23 (NCT05605899) Axi-cel vs tratamiento estándar	4
M22-132 (NCT05283720) Epcoritamab-Pola-R-CHP	4
RESCATE	6
LATE-R (EUCT 2024-512835-53-00) Axi-cel en recaídas tardías.....	6
ARI0003-CT1 (CARTD-BG-01, EudraCT No.: 2022-003818-36) ARI-0003	6
DALY-2 (NCT04844866) Zamto-cel.....	7
CO43805 (NCT05169515) Glofitamab o mosune combinado con CELMODS.....	8
JASPIS-01 (NCT06534437) Anti-PIM + glofitamab.....	9
LINFOMAS B INDOLENTES (FOLICULAR, MARGINAL).....	9
1ª LÍNEA.....	9

MO44842 - MorningLyte (EuCT 2023-505436-35-00) Mosun-lena vs tratamiento estándar	9
OLYMPIA-2 (NCT06097364) Odronextamab-CHOP/CVP vs R-CHOP/CVP	10
RESCATE	11
EONHL1-20 (vacuna antitumoral)	11
MK-1026-003 (nemtabrutinib, inh BTK no covalente) NCT04728893	12
CO43805 (NCT05169515) Glofitamab o mosune combinado con CELMODS	12
EZH-302 (EudraCT: 2019-003333-42) Tazemetostat combinado con R2	13
OLYMPIA-5 (NCT06149286) Odronextamab-lena vs R2	14
MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM	15
1ª LÍNEA	15
RESCATE	15
BGB-11417-203 (sonrotoclax, inh BCL2)	15
ABBV-101, degradador de BTK	15
LINFOMA DEL MANTO	16
1ª LÍNEA	16
CARMAN (NCT06482684) Brexu-cel vs tratamiento estándar	16
SOUND-MCL (EU CT number: 2025-521152-34-00) R-CHOP-Acalabrutinib	17
ICML-2023 (EUCT number 2024-511983-97-00) R-Pirtobrutinib	18
RESCATE	18
M22-132 (NCT05283720) Epcoritamab combinado	18
ABBV-101, degradador de BTK	19
LINFOMAS T	20
1ª LÍNEA	20
SPI-BEL-301 (EU CT Number: 2023-507803-76-00) Belinostat o pralatrexato	20
RESCATE	21
DR-01-ONC-001 (NCT05475925) (Ac monoclonal anti-CD94)	21
ARV-393-101 (NCT06393738) Degradador proteico BCL-6	21
TERZO (NCT06522737) Duvelisib	22
LINFOMA DE HODGKIN	23
1ª LÍNEA	23

RESCATE	23
LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA	23
1ª LÍNEA.....	23
GELLC-10-ZANUBIO	23
MK-1026-011 (nemtabrutinib, inh BTK no covalente)	23
RESCATE	24
ABBV-101, degradador de BTK.....	24
MK-1026-003 (nemtabrutinib, inh BTK no covalente) NCT04728893	25
J2N-MC-JZNX (Pirtobrutinib, inhibidor de BTK no covalente).....	25
BGB 11417-303 (sonrotoxla, inhibidor de Bcl2)	26
SÍNDROME DE RICHTER.....	26
GELLC-9-Richter (EUCT 2023-505621-13-00) Mosunetuzumab-CHOP	26
VARIOS TIPOS	27
GCT3013-02 (NCT04663347) Epcoritamab	27
MK-1026-003 (nemtabrutinib, inh BTK no covalente) NCT04728893	28
LOTIS-7 (ADCT-402-105) (loncastuximab tesirina combinado) NCT04970901	28
MK2140-006 (NCT05458297) Zilovetamab vedotin monoterapia o combinado, basket study.....	29
RESILIENCE (NCT05223413) RE mote iSchemic conditioning in Lymphoma Patlents REceiving ANthraCyclinEs.....	30
CA123-1000 (NCT06090539) Degradador de BCL6.....	31
TranspoCART19 (EudraCT 2022-001040-23) TranspoCART19	31
CASSANDRA (NCT05908409) IDP-121-1, anti-cMYC (proteína)	32
ABBV-101 (M23-647), degradador de BTK.....	32
IKS03-01 (NCT05365659) Inmunoconjugado anti-CD19	33
SGR-1505-101 (NCT05544019) Inhibidor oral MALT-1	34
ARV-393-101 (NCT06393738) Degradador proteico.....	34

ENSAYOS CLÍNICOS CON RECLUTAMIENTO ABIERTO

LINFOMAS B CÉLULAS GRANDES

1ª LÍNEA

ZUMA-23 (NCT05605899) Axi-cel vs tratamiento estándar

An Adaptive Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Compare the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-23).

- ✓ Promotor: Gilead / Kite. CRO: PPD. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado, Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: Fase 3. 200-400 pacientes (adaptive phase 3).
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 3. Objetivo principal: SLP (revisión centralizada).
 - ✓ Fármaco en investigación: Axi-cel.
 - ✓ Tratamiento: Randomización 1:1 (a partir de día +6 de ciclo 1, puede firmar antes el C.I.): Axi-cel (1 ó más ciclo de R-CHOP o DA-EPOCH-R opcional como puente, con PET/TC posterior opcional) (permitido profilaxis esteroides días 0 al 2, dexametasona 10 mg y Keppra desde día 0) vs elección entre 5 ciclos de R-CHOP o DA-EPOCH-R. Se permite MTX altas dosis al finalizar el tratamiento. Ingreso obligatorio 10 días tras axi-cel y permanecer cerca 30 días.
 - ✓ Medicación concomitante. Ver otras en protocolo.
- ✓ Población. Edad > 18 años. ECOG 0-2. LDCBG NOS y alto grado (WHO 2016), también transformados (menos Richter) si no han recibido antraciclinas previamente. IPI 4-5 al diagnóstico. Haber recibido 1 ciclo R-QT. Enfermedad medible. ClCr >60. FEV1 >50%. Excluida enfermedad en SNC. Se permite VIH con carga viral negativa y CD4>200. Ausencia de catéteres.
- ✓ Procedimientos.
 - ✓ Screening: 28 días. Envío de muestra de tumor (no se necesita confirmación) de archivo. PET/TC con contraste (4 semanas previas a la randomización). Biopsia ósea (12 semanas previas). Ver protocolo. Exámenes neurológicos a todos los pacientes en screening, después solo rama de axi-cel.
 - ✓ Durante tratamiento: Muestras centralizadas. PET/TC con contraste día 50, 100, M6, M9, M12, M18, M24, M30, M36. Cuestionarios de calidad de vida. PKs... Ver protocolo.
 - ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. Importantes riesgos identificados: CRS y síndrome activación macrofágica, toxicidad neurológica, citopenias, infecciones, hipogammaglobulinemia. ASTCT grading. IB con ASCO guidelines. Importantes riesgos potenciales: Neoplasias secundarias, inmunogenicidad, SLT, transmisión retrovirus.

M22-132 (NCT05283720) Epcoritamab-Pola-R-CHP

Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination With Anti-Neoplastic Agents in Subjects With Non-Hodgkin Lymphoma.

- ✓ Promotor: Abbvie. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado. 2 incluidos.
- ✓ Periodo de inclusión: Fase 1b/2. Alguna cohorte en fase de expansión.
- ✓ Diseño y tratamiento:

- ✓ Fase 1b/2. Objetivo principal: Búsqueda de dosis (3 + 3) seguida de fase de expansión. DLTs se evalúan en los primeros 28 días. Expansión: Eficacia preliminar (ORR). Previsto 132 pacientes. 20 en cada cohorte de expansión.
- ✓ Fármaco en investigación: Epcoritamab (Ac biespecífico anti-CD3 / anti-CD20 de administración SC).
- ✓ Tratamiento: Epcoritamab: administración semanal SC en ciclo 1, con *step-up* dosis (0.16, 0.8, 24-48 mg). Requiere hospitalización de 24 horas con la 1ª dosis plena (target dose). Durante ciclos, se administra el día 1 y al final del régimen determinado. No se contemplan reducciones ni escaladas de dosis de epcoritamab, sí suspensión o retrasos. Premedicación obligatoria en las 4 primeras dosis (prednisona 4 días, polaramine, paracetamol), opcional (si 2 dosis plenas con CRS < g2) en resto de ciclos. Sí hay modificaciones de dosis del resto de fármacos. Cohortes (ver protocolo):
 - Cohorte 1 (RR DLBCL): Lenalidomida 25 mg días 1-21 + Epcoritamab 48 mg (semanal los 3 primeros ciclos) cada 28 días, 12 ciclos. COMPLETA.
 - Cohorte 2 (RR DLBCL): Lenalidomida 20 mg días 1-21 + Ibrutinib 420 ó 560 mg días 1-28 + Epcoritamab 24-48 mg (semanal los 3 primeros ciclos), ciclos de 28 días, 24 ciclos. COMPLETA.
 - Cohorte 3 (1L DLBCL): Pola-R-CHP + epco 24-48 mg (semanal los 3 primeros ciclos) x 6 ciclos y 2 ciclos solo epco cada 3 semanas. PREVISTO EXPANSIÓN en julio 2025.
 - Cohorte 4 (RR DLBCL): 12 ciclos CC99282 (días 1-14) + Epcoritamab. Búsqueda de dosis. CERRADA.
 - Cohorte 5 (RR FL): 12 ciclos CC99282 (días 1-14) + Epcoritamab. Búsqueda de dosis. CERRADA.
 - Cohorte 6A (RR MCL): 24 ciclos de 28 días: Ibrutinib + epcoritamab. Búsqueda de dosis. Se permite tratamiento puente previo con rituximab o esteroides (<1 mes). COMPLETA.
 - Cohorte 6B (RR MCL): Ibrutinib + venetoclax + epcoritamab. No abierto.
 - Cohorte 7 (1L MCL): Ibrutinib + venetoclax + epcoritamab. No abierto.
 - Cohorte 8 (RR MCL): Pirtro + epcoritamab. No abierto.
- ✓ Medicación concomitante. Prednisona durante screening en principio permitida hasta 20 mg (consultar). Permitido G-CSF (obligatorio en brazo 3) y otras medidas de soporte. Disponible tocilizumab y rasburicasa. Recomendada profilaxis con Septrin. AAS con lenalidomida.
- ✓ Población. ECOG 0-2. Neutrófilos >1.5, plaquetas >75, ClCr >50 (fórmula C-G). LDCBG/NOS, incluye transformados, doble hit y LF grado 3B, nuevo diagnóstico (IPI 2-5) o R/R. Enfermedad medible. Excluida enfermedad en SNC. Excluido si biespecífico similar previo. En rama 2 tienen que haber recibido CAR previo o no elegibles para CAR. Se permite CAR-T (>3 meses, en rama 1 y 4 excluidos si SD o PD tras CAR), auto-TPH (>3 meses). Brazo 5: LF R/R, al menos 1 línea previa, se permite CAR-T previo (>90 días). Brazo 6A: LCM R/R, <50000 linfocitos en screening y <10000 en C1D1, se permite CAR-T previo (>3 meses), no expuesto a BTKi. Excluidos enf autoinmune en tratamiento inmunosupresor (excepto prednisona hasta 20 mg).
- ✓ Procedimientos.
 - ✓ Screening: Incluye examen neurológico (por el investigador). Envío de muestra de tumor (en r/r se pide biopsia previa en un tiempo determinado, ver protocolo). PET/TC con contraste (en el hospital). Biopsia ósea en caso de PET/TC negativo. RM cerebral. ECG (eco si anormal).
 - ✓ Durante tratamiento: Muestras centralizadas para estudio de EMR. Considerar pseudoprogresión (LYRIC). Biopsia ósea para confirmar RC si previamente afectada. PET/TC cada 6 semanas hasta semana 24, después cada 12 semanas... Ver protocolo.

- ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
- ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. DLTs (28 días de ciclo 1): toxicidad grado 5 relacionada con epco, CRS o ICANS grado 4 (Lee), CRS o ICANS grado 3 que no mejora en las siguientes 48 horas, neutropenia grado 4 que dure >7 días, neutropenia febril que dure más de 2 días, trombopenia grado 4 que dure >7 días, toxicidad no hematológica grado 3-4 relacionada con epco (con algunas excepciones). AESIs: CRS, toxicidad neurológica, infecciones, SLT. Guías de manejo en protocolo.

RESCATE

LATE-R (EUCT 2024-512835-53-00) Axi-cel en recaídas tardías

LATE-R TRIAL: A PHASE II, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY OF AXICABTAGENE CILOLEUCEL IN PATIENTS WITH LATE RELAPSE OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

- ✓ Promotor: GELTAMO. CRO: Dynamic. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado, Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: Fase 2. 45 pacientes. Reclutamiento 24 meses.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 3. Objetivo principal: RC metabólica.
 - ✓ Fármaco en investigación: Axi-cel.
 - ✓ Tratamiento: Axi-cel, se permite terapia puente con muchas opciones. Ingreso obligatorio 10 días tras axi-cel y permanecer cerca 30 días.
 - ✓ Medicación concomitante. Ver en protocolo.
- ✓ Población. Edad > 18 años. ECOG 0-2. LDCBG, alto grado, folicular 3b, también transformados si han recibido la 1ª línea ya transformados. Recaída histológica entre 1-5 años de la 1ª línea. CICr >40. Se permiten VIH+. Excluidos primario mediastínico, enfermedad en SNC.
- ✓ Procedimientos.
 - ✓ Screening: 28 días. Envío de muestra de tumor (no se necesita confirmación) de archivo. PET/TC y biopsia valen anteriores. Se permite prednisona (suspender 7 días antes de leucoaféresis).
 - ✓ Durante tratamiento: Muestras centralizadas. PET/TC pre-acondicionamiento, día 30, M3, M6, M9, M12, M18, M24. Cuestionarios de calidad de vida. PKs... Ver protocolo.
 - ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. AESIs (hasta mes 60): CRS y síndrome activación macrofágica, toxicidad neurológica, citopenias tardías (>1 mes), infecciones, hipogammaglobulinemia, neoplasias secundarias. ASTCT grading. Manejo como cohorte 4 de ZUMA-1. Importantes riesgos potenciales: Neoplasias secundarias, inmunogenicidad, SLT, transmisión retrovirus.

ARI0003-CT1 (CARTD-BG-01, EudraCT No.: 2022-003818-36) ARI-0003

First in human, pilot, open-label, prospective, multicentre, non-randomised clinical trial to evaluate the safety and efficacy of ARI0003 (CART CD19/CD269 cells) in patients with relapsed/refractory B-cell aggressive lymphoma.

- ✓ Promotor: IDIBAPS. CRO: CTU, Clinic. IP: Fermín Sánchez-Guijo. Data manager: Manuel Delgado, Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: En torno a 30 pacientes.
- ✓ Diseño y tratamiento:

- ✓ First in human. Phase I, pilot, open-label, prospective, multicentre, non-randomised study to evaluate the safety and efficacy of ARI0003 (CART19/269 cells) in patients with relapsed/refractory B-cell aggressive lymphoma. Objetivo principal: Seguridad (CRS o ICANS ≥ 3) y eficacia (ORR en los 3 primeros meses).
- ✓ Fármaco en investigación: ARI0003 cells are adult autologous differentiated T-cells extracted from peripheral blood, expanded and co-transduced with two lentiviruses, one containing and anti-CD19 chimeric antigen receptor (CAR) conjugated with 4-1BB and CD3z and another containing an anti-CD269 (BCMA) with the same configuration (4-1BB:CD3z).
- ✓ Tratamiento: Lymphodepleting chemotherapy is required before ARI0003 infusion and will be composed of fludarabine 30 mg/m²/day (90 mg/m² total dose) and cyclophosphamide 300 mg/m²/day (900 mg/m² total dose), both on days -6, -5 and -4. In case of contraindication to any of these agents, bendamustine 100 mg/m²/day on days -5 and -4 will be used instead. ARI0003 will be administered intravenously under a split regime. A total dose between 0.5 and 5 x10⁶ cell/Kg will be administered in 3 administrations (fractions).
- ✓ Medicación concomitante. Ver en protocolo.
- ✓ Población. Diagnosis of CD19+ or CD269+ relapsed/refractory (R/R) aggressive B-cell lymphoma: (1.1) Burkitt's lymphoma; (1.2) Histology not covered by approved CART19-cell products (plasmablastic lymphoma, primary effusion lymphoma, intravascular lymphoma, transformed lymphoma from marginal zone lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia, primary cutaneous DLBCL, T-cell rich DLBCL, high-grade B-cell lymphoma, grey zone lymphoma or grade 3b follicular lymphoma, Richter's Syndrome); or (1.3) Aggressive B-cell lymphoma that is refractory or relapsing after treatment with CART19-cell therapy (se require revision centralizada de CD19 o CD269). Edad > 18 años. ECOG 0-2. CD3 >100. ClCr >30. Exclusión: CNS disease in the form of a macroscopic solid lesion in the encephalon or spinal cord (isolated meningeal disease is allowed).
- ✓ Procedimientos.
 - ✓ Screening: Ver protocolo.
 - ✓ Durante tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Seguimiento: 24 meses.
- ✓ SAEs. Important identified risks include cytokine release syndrome, immune effector cell therapy associated neurological syndrome (ICANS), immune effector cell hemophagocytic lymphohistiocytosis-like syndrome (IEC-HS), febrile neutropenia, infections and persistent cytopenia. Important potential risks include brain oedema, tumour lysis syndrome, second primary malignancies, immunogenicity, autoimmunity, aggravation of pre-existing graft-versus-host disease, transmission of adventitious agents and Infusion reactions.

DALY-2 (NCT04844866) Zamto-cel

A Pivotal Phase II Randomised, Multi-centre, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MB-CART2019.1 Compared to SoC Therapy in Participants With r/r DLBCL, Who Are Not Eligible for HDC and ASCT.

- ✓ Promotor: Miltenyi. CRO: ICON. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado.
- ✓ Período de inclusión: 168 pacientes. Abierto desde agosto 2021.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 3. Objetivo principal: SLE.
 - ✓ Fármaco en investigación: Zamto-cel.
 - ✓ Tratamiento: Linfoaféresis en todos los pacientes a la inclusión, o tras ciclo 1 de R-GEMOX (esperando 14 días), criopreservado en Alemania. Rama control:

R-GemOx x 8 ciclos, cada 2 semanas. Crossover si recaída o progresión en primer año o no RC/RP tras 4 ciclos (semana 8). Fabricación del producto dura 12 días y se envía en fresco. Linfodepleción con fludarabina y CFM (+MESNA). Si infusión se retrasa, podrían enviarlo congelado en origen. Linfodepleción debe ser -14 o -15 y linfodepleción desde -5 a -3. Monitorización continua de signos vitales durante los 15 min de infusión. Pre-medicación con antihistamínicos H1, H2 y paracetamol. Kepra profiláctico tras infusión. ACTUALMENTE ABIERTA PARTE 2, 45 pacientes que van directamente a CART. Se permite terapia holding y puente, con PET/TC posterior (ver periodos de lavado en protocolo).

- ✓ Medicación concomitante. No permitida RT durante screening. Esteroides permitidos pero deben suspenderse 7 días antes de leucoaféresis y 3 días antes de infusión. Solo permitidos esteroides como terapia puente. Sí se permite terapia puente tras crossover.
- ✓ Población. ECOG 0-2. LCBG NOS y alto grado, incluye transformados (no Richter), también LF 3b, r/r en los primeros 12 meses desde inicio 1ª línea, edad 18-70. Solo 1 línea previa. Enfermedad medible PET+. Excluida enfermedad en SNC en cualquier momento, VIH, ACV 12 meses previos. Exclusión FG<30, FEVI<30%, linfocitos <100.
- ✓ Procedimientos.
 - ✓ Screening: 4 semanas. Biopsia de archivo < 2 años, aprobación con el informe local, espirometría, ecocardio, PROs, muestras centralizadas, biopsia ósea opcional.
 - ✓ Durante tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo. Respuesta según Lugano 2014.
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. Tocilizumab 4 dosis disponibles. AESIs: CRS o ICANS ≥3, neoplasias secundarias, infecciones grado 4, enf autoinmunes de nueva aparición.

CO43805 (NCT05169515) Glofitamab o mosune combinado con CELMODS

A Phase Ib, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab or Glofitamab in Combination With CC-220 and CC-99282 in Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma.

- ✓ Promotor: Roche. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado.
- ✓ Periodo de inclusión: Fase 1b.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 1b. Objetivo principal: Búsqueda de dosis seguida de fase de expansión.
 - ✓ Fármaco en investigación: Mosunetuzumab SC, glofitamab IV (Acs biespecíficos anti-CD3 / anti-CD20), CELMODS CC-220 (iberdomida) y CC-99282 (orales).
 - ✓ Tratamiento: 12 ciclos:
 - Rama 1: Mosunetuzumab SC 5/45/45 en ciclo 1 (21 días) y 45 mg en día 1 de ciclos 2-12 (28 días), en combinación con CC-220 (cohortes A1, A2) o CC-99282 (cohortes B1, B2) desde ciclo 2.
 - Rama 2: Glofitamab IV, obinutuzumab 1000 mg día 1, glofitamab 2.5/10 días 8 y 15 de ciclo 1, seguido de 30 mg en día 1 de ciclos 2-12 (21 días), en combinación con CC-220 (cohortes C1, C2) o CC-99282 (cohortes D1, D2) desde ciclo 3.
 - ✓ Medicación concomitante. Prednisona durante screening en principio permitida hasta 20 mg (consultar). Permitido G-CSF y otras medidas de soporte. Disponible tocilizumab y rasburicasa. Recomendada profilaxis con Septrin. Tromboprofilaxis requerida con golcadomida.
- ✓ Población. ECOG 0-2. Neutrófilos >1, plaquetas >75, ClCr >50 (fórmula C-G). En fase de escalada de dosis entran LF, transformados y LDCBG pre-tratados con 2

líneas. En fase de expansión LF, transformados y LDCBG pre-tratados con al menos 1 línea (si solo 1 línea, no candidato a auto-TPH o CAR). Enfermedad medible. Excluida enfermedad en SNC. Excluido si biespecífico similar previo. Se permite CAR-T (>1 mes), auto-TPH (>3 meses).

- ✓ Procedimientos.
 - ✓ Screening: Ver protocolo.
 - ✓ Durante tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. Ver DLTs y AESIs en protocolo.

JASPIS-01 (NCT06534437) Anti-PIM + glofitamab

An Open Label, Phase 2 Clinical Trial of MEN1703 as Monotherapy and in Combination With Glofitamab in Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma

- ✓ Promotor: Ryvu Therapeutics S.A. IP: Norma Gutiérrez. Data manager: Manuel Delgado/ Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: hasta finales de 2027. 178 pacientes.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - Grupo 1: MEN1703 + Glofitamab en pacientes que no han recibido Ac biespecífico CD3xCD20.
 - Grupo 2: MEN1703 monoterapia en pacientes que no tienen alternativa.
- ✓ Fármaco en investigación: MEN1703: inhibidor de quinasas PIM y FLT3.
- ✓ Objetivo principal: evaluar seguridad y tolerabilidad.
- ✓ Tratamiento: MEN1703 oral, glofitamab iv. Ciclos de 21 días. Grupo 1: máximo 12 ciclos. Grupo 2: hasta progresión.
- ✓ Medicación concomitante: Prohibidos: sustratos o inhibidores de CYP2D6, inhibidores de BCRP.
- ✓ Población: LNH-B agresivos. Al menos 2 líneas previas. ECOG 0-2. CrCl>50 mL/min. FEVI >40%. Excluida enfermedad en SNC. Excluidos VIH, enfermedad autoinmune, hepatitis B o C activas. CART o trasplante previos permitidos.

LINFOMAS B INDOLENTES (FOLICULAR, MARGINAL)

1ª LÍNEA

MO44842 - MorningLyte (EuCT 2023-505436-35-00) Mosun-lena vs tratamiento estándar

Phase III randomized, open-label, international, multicenter study evaluating the efficacy and safety of mosunetuzumab plus lenalidomide in comparison to anti-CD20 monoclonal antibody plus chemotherapy in subjects with previously untreated FLIPI 2-5 follicular lymphoma

- ✓ Promotor: LYSARC. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado, Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: Fase 3. 790 pacientes. 34 meses. Hasta abril 2027.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 3. Objetivo principal: SLP (revisión centralizada independiente).

- ✓ Fármaco en investigación: Mosunetuzumab (Ac biespecífico anti-CD3 / anti-CD20 de administración SC).
- ✓ Tratamiento: Randomización 1:1:
 - Mosun-lena (rama experimental): Inducción 12 ciclos, 1º de 3 semanas con step-up de mosun, 2-12 de 4 semanas con mosun en día +1, lena desde ciclo 2 a dosis de 20 mg (si ClCr >60) o 10 mg (ClCr 40-60). Mantenimiento: 9 ciclos de mosun cada 8 semanas. Tocilizumab disponible (aportado por el promotor).
 - InmunoQT con O/R-CHOP o benda (rama control), a elegir en cada paciente, R (SC desde ciclos 2) y obinu los proporciona el promotor. Con benda, 6 ciclos de inducción cada 4 semanas seguido de 12 ciclos de mantenimiento cada 8 semanas. Con CHOP, 8 ciclos cada 3 semanas (los 2 últimos solo con el Ac), seguido de 12 ciclos de mantenimiento cada 8 semanas.
- ✓ .Medicación concomitante. Profilaxis TVP en rama con lenalidomida (ver protocolo).
- ✓ Linfoma folicular clásico (1-3a). > 18 años. FLIPI 2-5. Cualquier estadio. ECOG 0-2. Enfermedad medible. Criterios de tratamiento (GELF, síntomas, citoepnias, derrames, aumento de LDH o B2M), CrCl>40 mL/min. Se permite VIH+. Excluida enfermedad en SNC.
- ✓ Procedimientos.
 - ✓ Screening: 6 semanas. Ver protocolo. Se permite biopsia tumoral y de MO en los 6 meses previos. PET/TC con contraste.
 - ✓ Durante tratamiento: Evaluación respuesta por criterios Lugano 2014.
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. Ver protocolo.

OLYMPIA-2 (NCT06097364) Odronextamab-CHOP/CVP vs R-CHOP/CVP

A Phase 3, Open-Label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Odronextamab (REGN1979), an Anti-CD20x Anti-CD3 Bispecific Antibody, Combined With Chemotherapy Versus Rituximab Combined With Chemotherapy in Previously Untreated Participants With Follicular Lymphoma (OLYMPIA-2).

- ✓ Promotor: Regeneron. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado, Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: Fase 3. 669 pacientes.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 3. Objetivo principal: RC mes 30.
 - ✓ Fármaco en investigación: Odronextamab (Ac biespecífico anti-CD3 / anti-CD20 de administración IV).
 - ✓ Tratamiento: Parte 1 de seguridad con un máximo de 24 pacientes, odronextamab-CHOP o CVP hasta un máximo de 2 años (nivel de dosis 1 y 2, con criterios de DLT), empiezan CHOP y odronextamab se añade en día 8, en resto de ciclos empiezan simultáneamente. Parte 2, randomización 1:1:1 entre odronextamab-CHOP o CVP x 6 ciclos vs odronextamab-CHOP o CVP x 6 ciclos + mantenimiento vs inmunoQT con R-CHOP o R-CVP, seguido de mantenimiento 2 años. Requiere hospitalización o estar en Salamanca las 4 primeras dosis. No se contemplan reducciones ni escaladas de dosis de odronextamab, sí suspensión o retrasos. Premedicación obligatoria en las 5 primeras semanas (incluye dexametasona), opcional (si 2 dosis plenas con CRS < g2) en resto de ciclos.
 - ✓ .Medicación concomitante. Profilaxis Pneumocystis. Se requiere monitorización CMV.

- ✓ Población. ECOG 0-2. LF CD20+ g1-3a (FLIPI≥3 para parte 1), criterios GELF, Enfermedad medible. ClCr ≥30. FEVI >50%. Excluida enfermedad en SNC (hay que hacer RM cerebral). Aceptados VIH+ con carga viral negativa y CD4>200.
- ✓ Procedimientos.
 - ✓ Screening: Incluye examen neurológico (por el investigador). Envío de muestra de tumor de 18 meses anteriores (no necesario confirmación centralizada). PET/TC con contraste (en el hospital). Biopsia ósea y/o aspirado. RM cerebral externalizada. CMV-DNA.
 - ✓ Durante tratamiento: Incluye monitorización de CMV en varios momentos. Evaluaciones tumorales según calendario independientemente de retrasos.
 - ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. AESIs: CRS, toxicidad neurológica, SLT, infecciones graves, CMV, hepatitis B. Guías de manejo en protocolo.

RESCATE

EONHL1-20 (vacuna antitumoral)

A global multicenter phase 1/2 trial of EO2463, a novel microbial-derived peptide therapeutic vaccine, as monotherapy, and in combination with lenalidomide and rituximab, for treatment of patients with indolent Non-Hodgkin's Lymphoma (the "SIDNEY" study)

- ✓ Promotor: Enterome. IP: Ramón García-Sanz. Data manager: Manuel Delgado.
- ✓ Periodo de inclusión: 60 pacientes.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 1-2. Objetivo principal: Seguridad en fase 1, respuestas globales en fase 2.
 - ✓ Fármaco en investigación: EO2463, is a therapeutic peptide vaccine composed of four microbial-derived peptides mimicking cytotoxic T cell (CD8+ T cell) HLA-A2 restricted epitopes from the B cell antigens CD20 (peptide OMP72), CD22 (peptide OMP64), CD37 (peptide OMP65), and the B cell activating factor receptor (BAFF-R, also known as tumor necrosis factor receptor superfamily member 13C (TNFRSF13C), and BLyS receptor 3 (BR3); peptide OMP66), combined with the helper peptide (CD4+ T cell epitope) universal cancer peptide 2 (UCP2), derived from the human telomerase reverse transcriptase catalytic subunit (hTERT). The peptide mix, i.e. drug product (DP), will be emulsified with the adjuvant Montanide ISA 51 VG to reach a water in oil emulsion before subcutaneous (SC) administration.
 - ✓ Tratamiento:
 - ✓ Cohorte 1: EO2463 monoterapia cada 2 semanas hasta semana 6, después cada 4 semanas hasta semana 51; lenalidomida desde semana 7, 12 ciclos; rituximab desde semana 19, 8 dosis.
 - ✓ Cohorte 2: EO2463 monoterapia cada 2 semanas hasta semana 6, después cada 4 semanas hasta semana 39.
 - ✓ Cohorte 3: EO2463 monoterapia cada 2 semanas hasta semana 6, después cada 4 semanas hasta semana 39; rituximab desde semana 7, 8 dosis.
 - ✓ Cohorte 4: EO2463 monoterapia cada 2 semanas hasta semana 6, después cada 4 semanas hasta semana 51; lenalidomida desde semana 1, 12 ciclos; rituximab desde semana 19, 8 dosis
 - ✓ Medicación concomitante. Se permite tratamiento puente. Permitida RT tras el tratamiento.
- ✓ Población. ABIERTA 4.

- ✓ Cohorte 1: relapsed/refractory, biopsy-proven grade 1, 2 or 3A, FL or MZL (los 3 tipos), ECOG performance status 0 to 2, and who have received at least one prior line of treatment (no limitation in number of prior treatments, but patients should not have a high-risk risk profile as defined by first progression of disease within 24 months of diagnosis).
- ✓ Cohorte 2: FL o MZL de nuevo diagnóstico sin necesidad de tratamiento.
- ✓ Cohorte 3: FL o MZL de nuevo diagnóstico con necesidad de tratamiento pero sin criterios GELF.
- ✓ Cohorte 4: Igual a 1.
- ✓ Procedimientos: There will be a 3-stage consent procedure for the trial, including a first consent for HLA-typing (or the use of already available information in the patients file; such information even if based on testing before the screening period is acceptable) since a large proportion of the patients (approximately half of the patients) will not match the HLA-A2 prerequisite to receive the HLA-A2 specific EO2463 immunization compound. The second stage of the consent procedure will be related to treatment and short-term follow-up (until 24 months after enrollment of the last patient) aspects of the trial procedures. A third stage of the consent procedure will be related to long-term follow-up, i.e. until the last enrolled patient have been followed for a further 5 years beyond the short-term follow up.
- ✓ Screening: Ver protocolo.
- ✓ Tratamiento: Ver protocolo.
- ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
- ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. Ver protocolo.

MK-1026-003 (nemtabrutinib, inh BTK no covalente) NCT04728893

A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-1026 in Participants With Hematologic Malignancies.

- ✓ Promotor: Merck. IP: Almudena Navarro. Data manager: Manuel Delgado.
- ✓ Periodo de inclusión: 400 pacientes desde abril 2021.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 2. Objetivo principal: Tasa de respuestas.
 - ✓ Fármaco en investigación: Nemtabrutinib (inh no covalente de BTK).
 - ✓ Tratamiento experimental: Oral, 1 vez al día.
 - ✓ Medicación concomitante.
- ✓ Población. LLC doble refractaria a iBTK y a iBCL2. LF y LZM tras ≥1 líneas. SOLO ABIERTO PARA LLC (triple refractario), MARGINAL NO EXPUESTO A cBTKi.
- ✓ Procedimientos. Ver protocolo.
 - ✓ Screening:
 - ✓ Durante tratamiento:
 - ✓ Visita fin de tratamiento:
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs.

CO43805 (NCT05169515) Glofitamab o mosune combinado con CELMODS

A Phase Ib, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Mosunetuzumab or Glofitamab in Combination With CC-220 and CC-99282 in Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma.

- ✓ Promotor: Roche. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado.
- ✓ Periodo de inclusión: Fase 1b.
- ✓ Diseño y tratamiento:

- ✓ Fase 1b. Objetivo principal: Búsqueda de dosis seguida de fase de expansión.
- ✓ Fármaco en investigación: Mosunetuzumab SC, glofitamab IV (Acs biespecíficos anti-CD3 / anti-CD20), CELMODS CC-220 (iberdomida) y CC-99282 (orales).
- ✓ Tratamiento: 12 ciclos:
 - Rama 1: Mosunetuzumab SC 5/45/45 en ciclo 1 (21 días) y 45 mg en día 1 de ciclos 2-12 (28 días), en combinación con CC-220 (cohortes A1, A2) o CC-99282 (cohortes B1, B2) desde ciclo 2.
 - Rama 2: Glofitamab IV, obinutuzumab 1000 mg día 1, glofitamab 2.5/10 días 8 y 15 de ciclo 1, seguido de 30 mg en día 1 de ciclos 2-12 (21 días), en combinación con CC-220 (cohortes C1, C2) o CC-99282 (cohortes D1, D2) desde ciclo 3.
- ✓ Medicación concomitante. Prednisona durante screening en principio permitida hasta 20 mg (consultar). Permitido G-CSF y otras medidas de soporte. Disponible tocilizumab y rasburicasa. Recomendada profilaxis con Septrin. Tromboprolifaxis requerida con iberdomida.
- ✓ Población. ECOG 0-2. Neutrófilos >1, plaquetas >75, ClCr >50 (fórmula C-G). En fase de escalada de dosis entran LF y transformados pre-tratados con 2 líneas. En fase de expansión LF, transformados y LDCBG pre-tratados con al menos 1 línea. Enfermedad medible. Excluida enfermedad en SNC. Excluido si biespecífico similar previo. Se permite CAR-T (>1 mes), auto-TPH (>3 meses).
- ✓ Procedimientos.
 - ✓ Screening: Ver protocolo.
 - ✓ Durante tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. Ver DLTs y AESIs en protocolo.

EZH-302 (EudraCT: 2019-003333-42) Tazemetostat combinado con R2

A Phase 1b/3 double-blind, randomized, active-controlled, 3-stage, biomarker adaptive study of tazemetostat or placebo in combination with lenalidomide plus rituximab in subjects with relapsed/refractory follicular lymphoma

Sponsor: Epizyme, Inc.

Primary Objectives:

Evaluate and compare progression-free survival (PFS), as assessed by Investigators, of tazemetostat + R2 versus placebo + R2 in subjects with R/R FL who have completed at least 1 prior systemic chemotherapy, immunotherapy, or chemoimmunotherapy.

Design and study treatment:

Randomization 1:1. Treatment period (twelve 28-day cycles).

- Tazemetostat 800mg administered PO twice daily in continuous 28 day cycles.
- Placebo administered PO twice daily in continuous 28 day cycles.
- Rituximab 375 mg/m² IV on days 1, 8, 15, and 22 of cycle 1; then on day 1 of cycles 2 to 5
- Lenalidomide 20 mg (if creatinine clearance ≥60 mL/minute) or 10 mg (if creatinine clearance <60 mL/minute), administered PO QD on days 1 to 21 for 12 cycles.
- Maintenance Therapy (2, and Optional Stage 3): Tazemetostat/placebo will be administered as maintenance therapy at an 800 mg twice daily dose for up to 2 years after the initial 12 months of combination therapy.

Inclusion Criteria:

- Histologically confirmed FL, grades 1 to 3A. Must have been previously treated with at least 1 prior systemic chemotherapy, immunotherapy, or chemoimmunotherapy.
- Measurable disease as defined by the Lugano Classification.

Exclusion Criteria:

- Prior history of T cell lymphoblastic lymphoma (T LBL) / T cell acute lymphoblastic leukemia (T ALL).
- Prolongation of corrected QT interval using Fridericia's formula (QTcF) to ≥ 480 msec at screening or history of long QT syndrome.
- Venous thrombosis or pulmonary embolism within the last 3 months before starting tazemetostat.

Adverse Events of Special Interest (AESIs)

Tazemetostat may be discontinued and treatment can be initiated for these malignancies

- T Cell Lymphoblastic Lymphoma/T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.
- Myelodysplastic Syndrome/Acute Myeloid Leukemia/Myeloproliferative Neoplasm.

Screening (Up to 28 days):

- Sufficient tumor tissue for EZH2 mutation testing and to allow for stratification.
- Peripheral blood smear.

Concomitant Medications:

Strong CYP3A inhibitors 2 weeks prior to and during study treatment: CYP3A inhibitor increases tazemetostat plasma concentrations, which may increase the frequency or severity of adverse reactions.

Strong or moderate CYP3A inducers 2 weeks prior to and during study treatment: CYP3A inducer may decrease tazemetostat plasma concentrations, which may decrease the efficacy of tazemetostat.

OLYMPIA-5 (NCT06149286) Odronextamab-lena vs R2

A Phase 3, Open Label, Randomized Study to Compare the Efficacy and Safety of Odronextamab (REGN1979), an Anti-CD20 x Anti-CD3 Bispecific Antibody, in Combination With Lenalidomide Versus Rituximab in Combination With Lenalidomide Therapy in Relapsed/Refractory Participants With Follicular Lymphoma and Marginal Zone Lymphoma (OLYMPIA-5).

- ✓ Promotor: Regeneron. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado, Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: Fase 3. 669 pacientes.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 3. Objetivo principal: PFS.
 - ✓ Fármaco en investigación: Odronextamab (Ac biespecífico anti-CD3 / anti-CD20 de administración IV).
 - ✓ Tratamiento: Parte 1 de seguridad con un máximo de 24 pacientes, odronextamab-lenalidomida hasta un máximo de 1 año (nivel de dosis 1 y -1, con criterios de DLT). Parte 2, randomización 1:1 entre odronextamab-lena vs R2 (rituximab hasta ciclo 6). Requiere hospitalización o estar en Salamanca las 4 primeras dosis. No se contemplan reducciones ni escaladas de dosis de odronextamab, sí suspensión o retrasos. Premedicación obligatoria en las 5 primeras semanas (incluye dexametasona), opcional (si 2 dosis plenas con CRS < g2) en resto de ciclos.
 - ✓ .Medicación concomitante. Profilaxis Pneumocystis. Se requiere monitorización CMV.
- ✓ Población. ECOG 0-2. LF CD20+ g1-3a, en parte 2 entran también linfomas marginales. R/R tras ≥ 1 línea. Enfermedad medible. ClCr ≥ 60 . FEVI >50%. Excluida enfermedad en SNC (hay que hacer RM cerebral). No excluidos biespecíficos ni lenalidomida previa con un periodo de lavado de 6 meses. Aceptados VIH+ con carga viral negativa y CD4 >200.
- ✓ Procedimientos.
 - ✓ Screening: Incluye examen neurológico (por el investigador). Envío de muestra de tumor de 18 meses anteriores (no necesario confirmación centralizada).

- PET/TC con contraste (en el hospital). Biopsia ósea y/o aspirado. RM cerebral externalizada. CMV-DNA.
- ✓ Durante tratamiento: Incluye monitorización de CMV en varios momentos. Evaluaciones tumorales según calendario independientemente de retrasos.
- ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
- ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. AESIs: CRS, toxicidad neurológica, SLT, infecciones graves, CMV, hepatitis B. Guías de manejo en protocolo.

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

1ª LÍNEA

RESCATE

BGB-11417-203 (sonrotoclax, inh BCL2)

An Open-Label, Multicenter Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the BCL2 Inhibitor Sonrotoclax (BGB-11417) as Monotherapy and in Combination with Zanubrutinib (BGB-3111) in Patients With Waldenström Macroglobulinemia

- Promotor: BeiGene. IP: Almudena Navarro. Data manager: Manuel Delgado.
- ✓ Período de inclusión: 105 pacientes.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 2. Objetivo principal: Eficacia.
 - ✓ Fármacos en investigación: BGB-11417 (sonrotoclax, inhibidor BCL2, precisa ramp-up)
 - ✓ Tratamiento experimental: sonrotoclax en monoterapia.
 - ✓ Medicación concomitante.
- ✓ Población. Macroglobulinemia de Waldenström
 - ✓ Cohort 1: Patients with R/R disease to both BTK inhibitor treatment and anti-CD20 antibody-based systemic therapy containing chemotherapy or proteasome inhibitor.
 - ✓ Cohort 2: Patients with R/R disease to anti-CD20 antibody-based systemic therapy containing chemotherapy or proteasome inhibitor and were intolerant to BTK inhibitor treatment.
 - ✓ Cohort 3: Patients with R/R disease to BTK inhibitor treatment and are unsuitable for chemoimmunotherapy.
- ✓ Procedimientos. Ver protocolo.
 - ✓ Screening:
 - ✓ Durante tratamiento:
 - ✓ Visita fin de tratamiento:
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs.

ABBV-101, degradador de BTK

First-in-Human Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of the BTK Degradator, ABBV-101, in Participants with B-cell Malignancies

- Promotor: Abbvie. IP: Almudena Navarro. Data manager: Manuel Delgado.
- ✓ Período de inclusión: 208 pacientes.
- ✓ Diseño y tratamiento:

- ✓ Fase 1/2. Objetivo principal: Seguridad.
- ✓ Fármacos en investigación: ABBV-101
- ✓ Tratamiento experimental: ABBV-101 en monoterapia.
- ✓ Medicación concomitante.
- ✓ Población. LNH
 - Participants in their third line or later treatment (3L+) of CLL or SLL
 - Participants in their third line or later treatment of DLBCL previously treated with or ineligible for chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T)/hematopoietic cell transplant (HCT) from the following World Health Organization-defined histologies: DLBCL not otherwise specified (NOS) (germinal center B-cell [GCB] and non-GCB DLBCL), T-cell/histiocytic large B-cell lymphoma, Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, intravascular large B-cell lymphoma, anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+) large B-cell lymphoma, High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements, and High-grade B-cell lymphoma NOS.
 - Participants in their third line or later treatment of Mantle cell lymphoma (MCL)
 - Participants in their third line or later treatment of Follicular lymphoma (grade 1-3b)
 - Participants in their third line or later treatment of Marginal zone lymphoma (splenic, extranodal, and nodal).
 - Participants in their third line or later treatment of Lymphoplasmacytic Lymphoma (LPL), including Waldenström macroglobulinemia (WM)
 - Participants in their third line or later treatment of Transformed indolent NHL (iNHL)
- ✓ Procedimientos. Ver protocolo.
 - ✓ Screening:
 - ✓ Durante tratamiento:
 - ✓ Visita fin de tratamiento:
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs.

LINFOMA DEL MANTO

1ª LÍNEA

CARMAN (NCT06482684) Brexu-cel vs tratamiento estándar

Early Treatment Intensification in Patients With High Risk Mantle Cell Lymphoma Using CAR-T-cell Treatment After an Abbreviated Induction Therapy With Rituximab and Ibrutinib and 6 Months Ibrutinib Maintenance (Arm A) as Compared to Standard of Care Induction and Maintenance (Arm B).

- ✓ Promotor: Universidad de Munich. CRO: Evidenze. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado, Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: 2 años (diciembre 2026).
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 2 aleatorizado. 150 pacientes totales. Objetivo principal: Supervivencia libre de fracaso de tratamiento (EE, progresión o muerte).
 - ✓ Fármaco en investigación: Brexu-cel, ibrutinib.
 - ✓ Tratamiento: Randomización 1:1:
 - Brazo A: Inducción R-Ibru x 2 ciclos con evaluación (PET/TC o TC), leucoaféresis, puente con R-ibrutinib x 1 (si RC/RP) o R-CHOP-Ibrutinib x

- 2 (si EE/prog), consolidación con acondicionamiento e infusión brexu-cel (hospitalización al menos 10 días tras infusión), mantenimiento con ibrutinib a las 12 semanas de la infusión si RC/RP tras inducción, 6 ciclos.
- Brazo B: En ≤70 años, inducción R-CHOP-Ibrutinib alternando con R-DHAP(Ox) x 6 ciclos con evaluación (PET/TC o TC), aféresis tras 2º o 3º DHAP, EE/prog), consolidación opcional con auto-TPH (acondicionamiento con THAM o BEAM), mantenimiento con ibrutinib x 2 años y rituximab x 3 años. En >65 años, inducción R-CHOP-Ibrutinib o BR-I x 6 ciclos, no auto-TPH y mantenimiento con ibrutinib x 2 años y rituximab x 3 años.
- ✓ Medicación concomitante. Lo habitual con ibrutinib y brexu-cel.
- ✓ Población. Edad 18-75 años. ECOG 0-2. Linfoma del manto (confirmación central, sobreexpresión de ciclina D1 o t(11;14)), estadio II-IV, al menos 1 factor de alto riesgo (MIPI-c de riesgo intermedio-alto o alto, y/o mutaciones o delecciones P53 o sobreexpresión >50%). Enfermedad medible o infiltración de MO. ClCr >60 o creatinina <2 mg/dl. FEVI >50%. Excluida enfermedad en SNC. Excluidos VIH.
- ✓ Procedimientos.
 - ✓ Screening: 28 días. Envío de muestra de tumor (se necesita confirmación antes de comenzar el tratamiento en Kiel). PET/TC con contraste (PET opcional en brazo B en >65 años). Biopsia ósea (si está infiltrada, también revisión central). Ver protocolo. Exámenes neurológicos a todos los pacientes en screening, después solo rama de brexu-cel. RM cerebral.
 - ✓ Durante tratamiento: Muestras centralizadas. PET/TC con contraste como evaluación en algunos puntos, en otros solo TC. Cuestionarios de calidad de vida.... Ver protocolo.
 - ✓ Visita fin de tratamiento: Al final del mantenimiento.
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. Importantes riesgos identificados: CRS y síndrome activación macrofágica, toxicidad neurológica, citopenias, infecciones, hipogammaglobulinemia. ASTCT grading. IB con ASCO guidelines. Importantes riesgos potenciales: Neoplasias secundarias, inmunogenicidad, SLT, transmisión retrovirus.

SOUND-MCL (EU CT number: 2025-521152-34-00) R-CHOP-Acalabrutinib

A single-arm, open-label, multicenter, phase II study of acalabrutinib, in combination with the R-CHOP standard of care, for previously untreated mantle cell lymphoma in Spain.

- ✓ Promotor: Fundación Astra-Zeneca. CRO: APICES. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado, Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: 55 pacientes en 23 centros.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 2. 55 pacientes totales. Objetivo principal: Mejor respuesta evaluada por el investigador.
 - ✓ Fármaco en investigación: Acalabrutinib en 1ª línea combinado con R-CHOP.
 - ✓ Tratamiento: Inducción con 6 ciclos de 21 días: Acalabrutinib 200 mg /12 h (+/- 3 h) + R-CHOP. Si EE o progresión pueden seguir con acalabrutinib en monoterapia. Si ≥RP, mantenimiento con 12 ciclos de R-acalabrutinib seguido de acalabrutinib hasta progresión.
 - ✓ Medicación concomitante. Recomendado G-CSF profiláctico.
- ✓ Población. Edad >18 años, no candidato a trasplante, con necesidad de tratamiento. ECOG 0-2. Linfoma del manto confirmado histológicamente, con sobreexpresión de ciclina D1 o t(11;14).
- ✓ Procedimientos.
 - ✓ Screening: 30 días. Hay que pedir PCR de CMV.
 - ✓ Durante tratamiento: Incluye cuestionarios de calidad de vida.

- ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
- ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. Se reportan hasta 30 días después de última dosis.

ICML-2023 (EUCT number 2024-511983-97-00) R-Pirtobrutinib

International multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of pirtobrutinib in combination with rituximab in patients with indolent clinical forms of Mantle Cell Lymphoma.

- ✓ Promotor: Fundación GELTAMO. CRO: Evidenze. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado, Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: 3 años. 50 pacientes en 15 centros.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 2. 50 pacientes totales. Objetivo principal: RC en ciclo 6.
 - ✓ Fármaco en investigación: Pirtobrutinib en 1ª línea.
 - ✓ Tratamiento: Ciclos 28 días: Pirtobrutinib 200 mg al día + rituximab semanal el primer ciclo y después C1 de ciclos impares (IV o SC), hasta ciclo 23. Desde ciclo 24 solo pirtobrutinib en monoterapia según la EMR y las mutaciones de TP53.
 - ✓ Medicación concomitante.
- ✓ Población. Edad >18 años. ECOG 0-1. Linfoma del manto no blastoide, estadio I-IV, enfermedad no nodal o ganglios <3 cm, KI67 <30%. Enf asintomática y estable durante al menos 3 meses, LDH normal. Excluido linfocitosis B monoclonal con fenotipo de linfoma del manto.
- ✓ Procedimientos.
 - ✓ Screening: Vale PET/TC de hasta 3 meses antes. Pendiente de ver si TC es con contraste. Vale biopsia ósea en los 6 meses previos.
 - ✓ Durante tratamiento: Muestras de EMR en diferentes momentos. PET/TC C6 y C12.
 - ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs.

RESCATE

M22-132 (NCT05283720) Epcoritamab combinado

Phase 1b/2, Open-Label Study to Evaluate Safety and Tolerability of Epcoritamab in Combination With Anti-Neoplastic Agents in Subjects With Non-Hodgkin Lymphoma.

- ✓ Promotor: Abbvie. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado. 2 incluidos.
- ✓ Periodo de inclusión: Fase 1b/2. Alguna cohorte en fase de expansión.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 1b/2. Objetivo principal: Búsqueda de dosis (3 + 3) seguida de fase de expansión. DLTs se evalúan en los primeros 28 días. Expansión: Eficacia preliminar (ORR). Previsto 132 pacientes. 20 en cada cohorte de expansión.
 - ✓ Fármaco en investigación: Epcoritamab (Ac biespecífico anti-CD3 / anti-CD20 de administración SC).
 - ✓ Tratamiento: Epcoritamab: administración semanal SC en ciclo 1, con *step-up* dosis (0.16, 0.8, 24-48 mg). Requiere hospitalización de 24 horas con la 1ª dosis plena (target dose). Durante ciclos, se administra el día 1 y al final del régimen determinado. No se contemplan reducciones ni escaladas de dosis de epcoritamab, sí suspensión o retrasos. Premedicación obligatoria en las 4 primeras dosis (prednisona 4 días, polaramine, paracetamol), opcional (si 2

dosis plenas con CRS < g2) en resto de ciclos. Si hay modificaciones de dosis del resto de fármacos. Cohortes (ver protocolo):

- Cohorte 1 (RR DLBCL): Lenalidomida 25 mg días 1-21 + Epcoritamab 48 mg (semanal los 3 primeros ciclos) cada 28 días, 12 ciclos. COMPLETA.
- Cohorte 2 (RR DLBCL): Lenalidomida 20 mg días 1-21 + Ibrutinib 420 ó 560 mg días 1-28 + Epcoritamab 24-48 mg (semanal los 3 primeros ciclos), ciclos de 28 días, 24 ciclos.
- Cohorte 3 (1L DLBCL): Pola-R-CHP + epco 24-48 mg (semanal los 3 primeros ciclos) x 6 ciclos y 2 ciclos solo epco cada 3 semanas.
- Cohorte 4 (RR DLBCL): 12 ciclos CC99282 (días 1-14) + Epcoritamab. Búsqueda de dosis.
- Cohorte 5 (RR FL): 12 ciclos CC99282 (días 1-14) + Epcoritamab. Búsqueda de dosis.
- Cohorte 6A (RR MCL): 24 ciclos de 28 días: Ibrutinib + epcoritamab. Búsqueda de dosis. Se permite tratamiento puente previo con rituximab o esteroides (<1 mes).
- Cohorte 6B (RR MCL): Ibrutinib + venetoclax + epcoritamab. No abierto.
- Cohorte 7 (1L MCL): Ibrutinib + venetoclax + epcoritamab. No abierto.
- ✓ Medicación concomitante. Prednisona durante screening en principio permitida hasta 20 mg (consultar). Permitido G-CSF (obligatorio en brazo 3) y otras medidas de soporte. Disponible tocilizumab y rasburicasa. Recomendada profilaxis con Septrin. AAS con lenalidomida.
- ✓ Población. ECOG 0-2. Neutrófilos >1.5, plaquetas >75, ClCr >50 (fórmula C-G). LDCBG/NOS, incluye transformados, doble hit y LF grado 3B, nuevo diagnóstico (IPI 2-5) o R/R. Enfermedad medible. Excluida enfermedad en SNC. Excluido si biespecífico similar previo. En rama 2 tienen que haber recibido CAR previo o no elegibles para CAR. Se permite CAR-T (>3 meses, en rama 1 y 4 excluidos si SD o PD tras CAR), auto-TPH (>3 meses). Brazo 5: LF R/R, al menos 1 línea previa, se permite CAR-T previo (>90 días). Brazo 6A: LCM R/R, <50000 linfocitos en screening y <10000 en C1D1, se permite CAR-T previo (>3 meses), no expuesto a BTKi. Excluidos enf autoinmune en tratamiento inmunosupresor (excepto prednisona hasta 20 mg).
- ✓ Procedimientos.
 - ✓ Screening: Incluye examen neurológico (por el investigador). Envío de muestra de tumor (en r/r se pide biopsia previa en un tiempo determinado, ver protocolo). PET/TC con contraste (en el hospital). Biopsia ósea en caso de PET/TC negativo. RM cerebral. ECG (eco si anormal).
 - ✓ Durante tratamiento: Muestras centralizadas para estudio de EMR. Considerar pseudoprogresión (LYRIC). Biopsia ósea para confirmar RC si previamente afectada. PET/TC cada 6 semanas hasta semana 24, después cada 12 semanas... Ver protocolo.
 - ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. DLTs (28 días de ciclo 1): toxicidad grado 5 relacionada con epco, CRS o ICANS grado 4 (Lee), CRS o ICANS grado 3 que no mejora en las siguientes 48 horas, neutropenia grado 4 que dure >7 días, neutropenia febril que dure más de 2 días, trombopenia grado 4 que dure >7 días, toxicidad no hematológica grado 3-4 relacionada con epco (con algunas excepciones). AESIs: CRS, toxicidad neurológica, infecciones, SLT. Guías de manejo en protocolo.

ABBV-101, degradador de BTK

First-in-Human Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of the BTK Degradar, ABBV-101, in Participants with B-cell Malignancies

- Promotor: Abbvie. IP: Almudena Navarro. Data manager: Manuel Delgado.

- ✓ Periodo de inclusión: 208 pacientes.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 1/2. Objetivo principal: Seguridad.
 - ✓ Fármacos en investigación: ABBV-101
 - ✓ Tratamiento experimental: ABBV-101 en monoterapia.
 - ✓ Medicación concomitante.
- ✓ Población. LNH
 - Participants in their third line or later treatment (3L+) of CLL or SLL
 - Participants in their third line or later treatment of DLBCL previously treated with or ineligible for chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T)/hematopoietic cell transplant (HCT) from the following World Health Organization-defined histologies: DLBCL not otherwise specified (NOS) (germinal center B-cell [GCB] and non-GCB DLBCL), T-cell/histiocytic large B-cell lymphoma, Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, intravascular large B-cell lymphoma, anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+) large B-cell lymphoma, High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements, and High-grade B-cell lymphoma NOS.
 - Participants in their third line or later treatment of Mantle cell lymphoma (MCL)
 - Participants in their third line or later treatment of Follicular lymphoma (grade 1-3b)
 - Participants in their third line or later treatment of Marginal zone lymphoma (splenic, extranodal, and nodal).
 - Participants in their third line or later treatment of Lymphoplasmacytic Lymphoma (LPL), including Waldenström macroglobulinemia (WM)
 - Participants in their third line or later treatment of Transformed indolent NHL (iNHL)
- ✓ Procedimientos. Ver protocolo.
 - ✓ Screening:
 - ✓ Durante tratamiento:
 - ✓ Visita fin de tratamiento:
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs.

LINFOMAS T

1ª LÍNEA

SPI-BEL-301 (EU CT Number: 2023-507803-76-00) Belinostat o pralatrexato

A Phase 3 study to evaluate safety and efficacy of the combination of for Bel- CHOP/ Fol-COP drugs against CHOP in newly diagnosed Peripheral T-Cell Lymphoma (blood cancer) patients.

- ✓ Promotor: Acrotech Biopharma Inc. IP: Norma Gutiérrez. Data manager: Manuel Delgado, Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: 504 pacientes (429 fase 3), 100 centros.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Parte 1 con 2 niveles de dosis de belinostat y pralatrexato (seguridad y ORR) vs CHOP (5 ramas), parte 2 randomizada 1:1:1.
 - ✓ Fármacos en investigación: Belinostat y pralatrexato.
 - ✓ Tratamiento experimental: Bel (IV d.1-5)-CHOP vs Fol (IV d. 1 y 8)-CVP vs CHOP, 6 ciclos cada 21 días.
 - ✓ Medicación concomitante. Ver protocolo.

- ✓ Población. Linfomas T nodales de todos los tipos, salvo anaplásico ALK+, y extranodales. Enfermedad medible.
- ✓ Procedimientos. Ver protocolo.
 - ✓ Screening:
 - ✓ Durante tratamiento:
 - ✓ Visita fin de tratamiento:
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. Ver protocolo.

RESCATE

DR-01-ONC-001 (NCT05475925) (Ac monoclonal anti-CD94)

A Multicenter, Open-Label, First-In-Human, Multiple Expansion Cohort, Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of DR-01 in Adult Subjects With Large Granular Lymphocytic Leukemia or Cytotoxic Lymphomas.

- ✓ Promotor: Dren Bio. IP: Almudena Navarro. Data manager: Manuel Delgado, Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: Julio 2022 hasta mayo 2016.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Multicenter, open-label, Phase 1/2, dose escalation, dose extension, and cohort expansion study to evaluate the safety and efficacy of DR-01 for the treatment of adult subjects with LGLL or cytotoxic lymphomas. Part A (dose escalation and dose extension) and Part B (cohort expansion).
 - ✓ Fármaco en investigación: DR-01, Human anti-CD94 IgG1 monoclonal antibody, a type II transmembrane receptor, expressed on natural killer (NK) cells and terminally differentiated effector CD8+ cells. These cells represent the pathological population in LGLL and cytotoxic lymphomas.
 - ✓ Tratamiento experimental: All eligible subjects will receive premedication. Subjects will subsequently receive DR-01 IV over a minimum of 2 to 4 hours. All subjects must receive the first dose administered over 2 sequential days (Primary and Secondary regimen cohorts) or over 5 sequential days (Tertiary regimen cohorts). subjects in a cohort will receive the assigned Target Dose using 1 of 3 dosing regimens: Primary Regimen, Secondary Regimen, or Tertiary Regimen. The Treatment Period for each regimen will be divided into 2 sub-periods: Induction Period (Cycle 1: Day 1 through Day 28) and Maintenance Period (Cycle 2+: Day 29 and beyond).
 - ✓ Medicación concomitante. Ver protocolo.
- ✓ Población. Leucemia de linfocitos grandes granulares y linfomas T citotóxicos (expresión de CD8 y/o CD56 y al menos 1 marcador citotóxico, entran algunos cutáneos y la mayoría de extranodales), pretratados con al menos 1 línea previa. Enfermedad medible (según histología, especificado en el protocolo).
- ✓ Procedimientos. Ver protocolo.
 - ✓ Screening:
 - ✓ Durante tratamiento:
 - ✓ Visita fin de tratamiento:
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. Ver protocolo.

ARV-393-101 (NCT06393738) Degradador proteico BCL-6

A Phase 1 First in Human Study of ARV-393 in Adult Participants With Advanced Non-Hodgkin's Lymphoma

- ✓ Promotor: Arvinas Inc. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado / Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: BOIN design.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 1 first in human, BOIN design (actualmente 2º escalón de dosis), cohortes de expansión. Objetivo principal: Seguridad y RP2D.
 - ✓ Fármaco en investigación: ARV-393, degradador BCL-6.
 - ✓ Tratamiento experimental: Tratamiento oral continuo, 1 vez al día, en ciclos de 28 días. DLT se determinan en ciclo 1, aunque también se considera la acumulación en ciclos posteriores. Modificaciones de dosis especificadas en protocolo. Hospitalización 24 h para los 2 primeros pacientes de cada cohorte de dosis.
 - ✓ Medicación concomitante. Medicación prohibida por interacciones especificada en protocolo. Los antiácidos deben espaciarse 10-12 h de la medicación del estudio. Prohibido G-CSF durante ciclo 1. No permitida profilaxis anti-infecciosa durante ciclo 1. Precauciones por fotosensibilidad.
- ✓ Población. LNH-B pre-tratados con 2 líneas. Linfoma T angioinmunoblástico R/R. ECOG 0-1. Se permite CAR previo >60 días. Excluido alo-TPH previo, infiltración activa SNC, trastorno por eosinofilia previa, QT > 470 mseg.
- ✓ Procedimientos. Ver protocolo. Biopsia fresca o de archivo, preferiblemente tras la última línea. PET/TC con contraste.
 - ✓ Screening (28 días): Ver protocolo.
 - ✓ Durante tratamiento: Ver protocolo. PKs en diferentes puntos, hasta 8 horas después en C1D1 y C1D15.
 - ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. DLTs especificadas en protocolo. Se incluye hipereosinofilia con daño orgánico (como efectos dermatológicos, esofagitis, vasculitis), prolongación de QT. Guía de manejo en el protocolo para toxicidades de órganos.

TERZO (NCT06522737) Duvelisib

A Multicentre, Open-label, Phase 3, Randomised Controlled Trial of Duvelisib Versus Investigator's Choice of Gemcitabine or Bendamustine in Patients With Relapsed/Refractory Nodal T Cell Lymphoma With T Follicular Helper (TFH) Phenotype.

- ✓ Promotor: SecuraBio. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado / Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: Iniciado en abril 2025, hasta octubre 2027. 124 pacientes en 45 centros. La duración del estudio son 48 meses.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 3. Objetivo principal: SLP valorado por comité independiente.
 - ✓ Fármaco en investigación: Duvelisib.
 - ✓ Tratamiento experimental: Randomización 1:1 entre duvelisib oral, ciclos 28 días, máximo 3 años (modificaciones de dosis en protocolo) vs Gemcitabina (D1, D8 y D15, ciclos 28 días) o bendamustina (D1, D2, ciclos 21 días) x 6 ciclos.
 - ✓ Medicación concomitante. No permitidos inmunosupresores Prohibidos inhibidores fuertes de CYP3B. Obligatorio profilaxis Pneumocystis. Duvelisib produce fototoxicidad (medidas de protección).
- ✓ Población. ≥18 años. Linfoma T periférico con fenotipo TFH pre-tratados con al menos 1 línea. ECOG 0-2. CD4 > 50. Excluido alo-TPH previo, historia de infiltración SNC. Se permite auto-TPH previo (>60 días).

- ✓ Procedimientos. Ver protocolo. Revisión central del informe de A-P antes de la randomización.
 - ✓ Screening (30 días): Ver protocolo. Estudio de MO opcional. Incluye HTLV-1, CD4.
 - ✓ Durante tratamiento: PET/TC con contraste cada 8 semanas (6 semanas en la rama de bendamustina). Cuestionarios de calidad de vida.
 - ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo. Si va a trasplante, hace visita EOT, evaluar respuesta y sigue visitas de supervivencia telefónicas.
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. Guía de manejo en el protocolo para toxicidades de órganos.

LINFOMA DE HODGKIN

1ª LÍNEA

RESCATE

LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA

1ª LÍNEA

GELLC-10-ZANUBIO

A multicenter, phase 2 randomized, open label study to evaluate zanubrutinib in combination with obinutuzumab in previously untreated patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) (GELLC-10-ZANUBIO)

- Promotor: GELLC. IP: Almudena Navarro. Data manager: Manuel Delgado, Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: 102 pacientes. Septiembre 2024-Agosto 2026.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 2 randomizado. Objetivo principal: Tasa de RC con EMR negativa en C20.
 - ✓ Fármaco en investigación: Zanubrutinib, Obinutuzumab.
 - ✓ Brazo A: Zanubrutinib 320 mg/24 h, Obinutuzumab ciclos 2-7
 - ✓ Brazo B: Zanubrutinib 320 mg/24 h, Obinutuzumab ciclos 13-18
 - ✓ Medicación concomitante.
- ✓ Población. LLC 1L.
- ✓ Procedimientos. Ver protocolo.
 - ✓ Screening:
 - ✓ Durante tratamiento:
 - ✓ Visita fin de tratamiento:
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs.

MK-1026-011 (nemtabrutinib, inh BTK no covalente)

A Phase 3, Randomized Study to Compare Nemtabrutinib Versus Comparator (Investigator's Choice of Ibrutinib or Acalabrutinib) in Participants With Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (BELLWAVE-011)

- Promotor: Merck. IP: Almudena Navarro. Data manager: Manuel Delgado.
- ✓ Período de inclusión: 1200 pacientes.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 3 randomizado. Objetivo principal: ORR y Superioridad PFS.
 - ✓ Fármaco en investigación: Nemtabrutinib (inh no covalente de BTK).
 - ✓ Tratamiento experimental: Oral, 1 vez al día.
 - ✓ Brazo control: Acalabrutinib 100 mg cada 12 horas (randomización 1:1)
 - ✓ Medicación concomitante.
- ✓ Población. LLC 1L.
- ✓ Procedimientos. Ver protocolo.
 - ✓ Screening:
 - ✓ Durante tratamiento:
 - ✓ Visita fin de tratamiento:
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs.

RESCATE

ABBV-101, degradador de BTK

First-in-Human Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of the BTK Degradar, ABBV-101, in Participants with B-cell Malignancies

- Promotor: Abbvie. IP: Almudena Navarro. Data manager: Manuel Delgado.
- ✓ Período de inclusión: 208 pacientes.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 1/2. Objetivo principal: Seguridad.
 - ✓ Fármacos en investigación: ABBV-101
 - ✓ Tratamiento experimental: ABBV-101 en monoterapia.
 - ✓ Medicación concomitante.
- ✓ Población. LNH
 - Participants in their third line or later treatment (3L+) of CLL or SLL
 - Participants in their third line or later treatment of DLBCL previously treated with or ineligible for chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T)/hematopoietic cell transplant (HCT) from the following World Health Organization-defined histologies: DLBCL not otherwise specified (NOS) (germinal center B-cell [GCB] and non-GCB DLBCL), T-cell/histiocytic large B-cell lymphoma, Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, intravascular large B-cell lymphoma, anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+) large B-cell lymphoma, High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements, and High-grade B-cell lymphoma NOS.
 - Participants in their third line or later treatment of Mantle cell lymphoma (MCL)
 - Participants in their third line or later treatment of Follicular lymphoma (grade 1-3b)
 - Participants in their third line or later treatment of Marginal zone lymphoma (splenic, extranodal, and nodal).
 - Participants in their third line or later treatment of Lymphoplasmacytic Lymphoma (LPL), including Waldenström macroglobulinemia (WM)
 - Participants in their third line or later treatment of Transformed indolent NHL (iNHL)

- ✓ Procedimientos. Ver protocolo.
 - ✓ Screening:
 - ✓ Durante tratamiento:
 - ✓ Visita fin de tratamiento:
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs.

MK-1026-003 (nemtabrutinib, inh BTK no covalente) NCT04728893

A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-1026 in Participants With Hematologic Malignancies.

- ✓ Promotor: Merck. IP: Almudena Navarro. Data manager: Manuel Delgado.
- ✓ Periodo de inclusión: 400 pacientes desde abril 2021.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 2. Objetivo principal: Tasa de respuestas.
 - ✓ Fármaco en investigación: Nemtabrutinib (inh no covalente de BTK).
 - ✓ Tratamiento experimental: Oral, 1 vez al día.
 - ✓ Medicación concomitante.
- ✓ Población. LLC doble refractaria a iBTK y a iBCL2. LF y LZM tras ≥ 1 líneas. SOLO ABIERTO PARA LLC (triple refractaria a iBTKc, iBTKnc y a iBCL2, RICHTER, MARGINAL NO EXPUESTO A cBTKi).
- ✓ Procedimientos. Ver protocolo.
 - ✓ Screening:
 - ✓ Durante tratamiento:
 - ✓ Visita fin de tratamiento:
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs.

J2N-MC-JZNX (Pirtobrutinib, inhibidor de BTK no covalente)

A Phase 2, open-label, randomized study evaluating the efficacy and safety of 3 doses of Pirtobrutinib in participants with relapsed or refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma who previously received treatment with a covalent Bruton Tyrosine Kinase inhibitor.

- ✓ Promotor: Lilly. IP: Almudena Navarro. Data manager: Manuel Delgado, Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: 249 pacientes.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 2 randomizado. Objetivo principal: Tasa de respuestas (ORR)
 - ✓ Fármaco en investigación: Pirtobrutinib, se randomiza a 3 dosis diferentes: 200 mg/día, 120 mg/día, 60 mg/día vo.
 - ✓ Medicación concomitante.
- ✓ Población. LLC en recaída tras 1 a 3 líneas de tratamiento, que hayan recibido un inhibidor covalente de BTK.
- ✓ Procedimientos. Ver protocolo.
 - ✓ Screening:
 - ✓ Durante tratamiento:
 - ✓ Visita fin de tratamiento:
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs.

BGB 11417-303 (sonrotoclax, inhibidor de Bcl2)

A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study of Sonrotoclax Plus Anti-CD20 Antibody Therapies Versus Venetoclax Plus Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma.

- ✓ Promotor: BeOne. IP: Cristina de Ramón. Data manager: Manuel Delgado, Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: 630 pacientes, 4 ramas en un ratio 2:2:1:2.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 3 randomizado. Objetivo principal: SLP.
 - ✓ Fármaco en investigación: Sonrotoclax (inhibidor de Bcl2).
 - ✓ Tratamiento:
 - Brazo A: sonrotoclax 320 mg/24h vo (25 ciclos) + obinutuzumab 1000 mg iv (6 ciclos)
 - Brazo B: sonrotoclax 320 mg/24h vo (25 ciclos) + rituximab 375 mg/m² (ciclo 2) y rituximab 500 mg/m² (ciclos 3 a 7).
 - Brazo C: sonrotoclax 320 mg/24h vo (14 o 25 ciclos dependiendo de EMR) + obinutuzumab 1000 mg iv (6 ciclos)
 - Brazo D: venetoclax 400 mg/24h vo (25 ciclos) + rituximab 375 mg/m² (ciclo 2) y rituximab 500 mg/m² (ciclos 3 a 7) (rama control)
- ✓ Población. LLC en recaída o refractaria, > 1 línea de tratamiento. Si ha recibido inhibidor de Bcl2 en primera línea (remisión 3 años o más).
- ✓ Procedimientos. Ver protocolo.
- ✓ SAEs, AESIs. Ver protocolo.

SÍNDROME DE RICHTER

GELLC-9-Richter (EUCT 2023-505621-13-00) Mosunetuzumab-CHOP

CHOP plus Mosunetuzumab as first line in Patients with Richter's syndrome: a Phase II Study of the Spanish Group of CLL (GELLC-9-Richter)

- ✓ Promotor: GELLC. IP: Almudena Navarro. Data manager: Manuel Delgado, Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: Fase 2. 34 pacientes.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 2. Objetivo principal: RC metabólica.
 - ✓ Fármaco en investigación: Mosunetuzumab (Ac biespecífico anti-CD3 / anti-CD20 de administración SC).
 - ✓ Tratamiento: M-CHOP x 6 ciclos seguido de consolidación con mosunetuzumab hasta 17 ciclos totales.
 - ✓ .Medicación concomitante. Profilaxis TVP en ramas con lenalidomida.
- ✓ Población: Síndrome de Richter según OMS 2008, CD20+. 18-80 años. ECOG 0-2. CrCl>45 mL/min. Excluida enfermedad en SNC.
- ✓ Procedimientos.
 - ✓ Screening: Ver protocolo.
 - ✓ Durante tratamiento: Evaluación respuesta por criterios Lugano 2014.
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. Ver protocolo.

VARIOS TIPOS

GCT3013-02 (NCT04663347) Epcoritamab

A Phase 1b/2, Open-Label Trial to Assess the Safety and Preliminary Efficacy of Epcoritamab (GEN3013; DuoBody®-CD3xCD20) in Combination With Other Agents in Subjects With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma

- ✓ Promotor: Genmab. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado.
- ✓ Periodo de inclusión: Fase 1b/2. Alguna cohorte en fase de expansión.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 1b/2. Objetivo principal: Búsqueda de dosis (3 + 3) seguida de fase de expansión. DLTs se evalúan en los primeros 28 días. Expansión: Eficacia preliminar (ORR).
 - ✓ Fármaco en investigación: Epcoritamab (Ac biespecífico anti-CD3 / anti-CD20 de administración SC).
 - ✓ Tratamiento: Epcoritamab: administración semanal SC en ciclo 1, con *step-up* dosis (0.16, 0.8, 24-48 mg). Requiere hospitalización de 48 horas con la 1ª dosis plena (target dose). Durante ciclos, se administra el día 1 y al final del régimen determinado. No se contemplan reducciones ni escaladas de dosis de epcoritamab, sí suspensión o retrasos. Premedicación obligatoria en cada dosis de ciclo 1 (prednisona 4 días, polaramine, paracetamol), opcional en resto de ciclos. Cohortes (ver protocolo):
 - Cohorte 1 (LDCBG): R-CHOP + Epcoritamab (semanal los 3 primeros ciclos) cada 21 días x 6-8 ciclos, con la posibilidad de seguir Epcoritamab cada 4 semanas durante 1 año.
 - Cohorte 2 (LF r/r): R2 + Epcoritamab cada 4 semanas durante 1 año seguido epco cada 4 semanas hasta progresión. Ramas 2A y 2B según la frecuencia de administración de Epcoritamab (semanal los 2 primeros ciclos, luego varía).
 - Cohorte 3 (LF 1ª línea): BR + epco x 6 ciclos cada 4 semanas seguido de 2 años de mantenimiento con epco.
 - Cohorte 4 (LDCBG r/r candidato a trasplante): Epco + RDHA0x/C x 3 ciclos cada 21 días seguido de auto-TPH, posibilidad de seguir epco hasta progresión.
 - Cohorte 5 (LDCBG r/r no candidato a trasplante): GEMOX + Epco x 4 ciclos (cada 4 semanas, pero dobles, serían 8 ciclos cada 14 días), seguido de Epco hasta progresión.
 - Cohorte 6 (LF 1ª línea). R2 + Epcoritamab, similar a cohorte 2.
 - Cohorte 7 (LF en RC/RP tras 1ª o 2ª línea). Epcoritamab en monoterapia.
 - Cohorte 8 (LDCBG 1ª línea): R-mini-CHOP + Epcoritamab.
 - Cohorte 9 (2L FL POD24): Epco-Len. ABIERTA.
 - Cohorte 10: (R/R DLBCL transplant-eligible): Epco-R-ICE. ABIERTA.
 - ✓ Medicación concomitante. Prednisona durante screening en principio permitida (consultar). Permitido G-CSF y otras medidas de soporte. Recomendada profilaxis con Septrin. AAS con lenalidomida.
- ✓ Población. ECOG 0-2. Linfoma CD20+. LDCBG/NOS, incluye transformados, doble hit y LF grado 3B, nuevo diagnóstico con IPI 3 ó mas, o r/r elegibles o no para trasplante. LF grados 1-3A de nuevo diagnóstico o recaída con criterios de tratamiento. **Actualmente solo cohortes 9 y 10.** Enfermedad medible. Excluida enfermedad en SNC. Excluido si biespecífico similar previo. Se permite CAR-T (>1 mes), auto-TPH (>3 meses), no alo-TPH previo.
- ✓ Procedimientos.
 - ✓ Screening: Incluye examen neurológico (por el investigador). Envío de muestra de tumor (en r/r se pide biopsia previa en un tiempo determinado, ver protocolo).

- PET/TC con contraste (en el hospital). Biopsia ósea en caso de PET/TC negativo.
- ✓ Durante tratamiento: Muestras centralizadas para estudio de EMR. Considerar pseudoprogresión (LYRIC). Biopsia ósea para confirmar RC si previamente afectada. PET/TC cada 6 semanas hasta semana 24, después cada 12 semanas... Biopsia tumoral en C2. Ver protocolo.
 - ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
 - ✓ SAEs. DLTs (28 días de ciclo 1): toxicidad grado 5 relacionada con epco, CRS o ICANS grado 4 (Lee), CRS o ICANS grado 3 que no mejora en las siguientes 48 horas, neutropenia grado 4 que dure >7 días, neutropenia febril que dure más de 2 días, trombopenia grado 4 que dure >7 días, toxicidad no hematológica grado 3-4 relacionada con epco (con algunas excepciones). AESIs: CRS, toxicidad neurológica. Guías de manejo en protocolo.

MK-1026-003 (nemtabrutinib, inh BTK no covalente) NCT04728893

A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-1026 in Participants With Hematologic Malignancies.

- ✓ Promotor: Merck. IP: Marcos González. Data manager: Manuel Delgado.
- ✓ Periodo de inclusión: 400 pacientes desde abril 2021.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 2. Objetivo principal: Tasa de respuestas.
 - ✓ Fármaco en investigación: Nemtabrutinib.
 - ✓ Tratamiento experimental: Oral, 1 vez al día.
 - ✓ Medicación concomitante.
- ✓ Población. LLC, Richter (refractario a 1 línea), marginal (refractario a 2 líneas, incluido BTKi), LF (refractario a 3 líneas), manto (refractario a 2 líneas, incluido BTKi) y MW.
- ✓ Procedimientos. Ver protocolo.
 - ✓ Screening:
 - ✓ Durante tratamiento:
 - ✓ Visita fin de tratamiento:
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs.

LOTIS-7 (ADCT-402-105) (loncastuximab tesirina combinado) NCT04970901

A Phase 1b Open-Label Study to Evaluate the Safety and Anti-cancer Activity of Loncastuximab Tesirine in Combination With Other Anti-cancer Agents in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (LOTIS 7).

- ✓ Promotor: ADC Therapeutics. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado.
- ✓ Periodo de inclusión: 200 pacientes.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 1b. Parte 1 de escalada de dosis y parte 2 de expansión. Objetivo principal: MTD o RDE. Evaluar eficacia como objetivo secundario.
 - ✓ Fármaco en investigación: Antibody drug conjugate (ADC), composed of a humanized monoclonal antibody directed against human cluster of differentiation 19 (CD19) conjugated through a cathepsin-cleavable linker to a pyrrolobenzodiazepine (PBD) dimer cytotoxin.
 - ✓ Tratamiento experimental: Parte 1: Ciclos de 21 días hasta 1 año, se podría continuar >1 año si beneficio clínico:
 - Arm A: NO ABIERTA, loncastuximab tesirine on Day 1 of each cycle at a dose of 150 µg/kg for two cycles, then 75 µg/kg for subsequent cycles (where each cycle is 21 days). Participants will also receive escalating

doses (500 mg/m² to 1000 mg/m²) of gemcitabine on Day 1 of each cycle.

- Arm B: NO ABIERTA, loncastuximab tesirine on Day 1 of each cycle at a dose of 150 µg/kg for two cycles, then 75 µg/kg for subsequent cycles (where each cycle is 21 days). Participants will also receive escalating doses (15 mg to 25 mg) of lenalidomide once daily on a 2 weeks on and 1 week off schedule, starting on Day 1 of each cycle.
- Arm C: ABIERTA, escalating doses (90 µg/kg to 150 µg/kg) of loncastuximab tesirine IV (30 min) on Day 1 of each cycle (where each cycle is 21 days). Participants will also receive polatuzumab vedotin at a dose of 1.8 mg/kg on Day 1 of each cycle. Premedicación con paracetamol y polaramine, dexametasona 4 mg / 12 h desde el día previo, total 3 días.
- Arm D: NO ABIERTA, loncastuximab tesirine on Day 1 of each cycle at a dose of 150 µg/kg for two cycles, then 75 µg/kg for subsequent cycles (where each cycle is 21 days). Participants will also receive escalating doses (600 mg to 800 mg) of umbralisib once daily, starting on Day 1 of each cycle.
- Arm E: Lonca + glofitamab. ABIERTA.
- Arm F: Lonca + mosunetuzumab. ABIERTA.
- ✓ Medicación concomitante: Profilaxis de PJP y herpes en rama de pola. Peso diario por la posibilidad de edemas con lonca (espironolactona si aumento de peso, especificado en protocolo). Protección del sol por rash. Evitar medicaciones que interaccionan con Pola. G-CSF profiláctico no permitido en ciclo 1.
- ✓ Población. Linfoma B (DLBCL, HGBCL, incluye transformados, aunque solo de FL para ramas E y F, FL, MCL, MZL, BL) con necesidad de tratamiento según el investigador, mínimo 2 líneas previas. ECOG 0-2. Si anti-CD19 previo, confirmación de CD19+ en biopsia. Se permite CAR (>30 días), auto (>100 días) y alo previos (>60 días, no EICH activo). Permitidos VIH+ con CD4>350. Excluida historia de enf en SNC.
- ✓ Procedimientos. Ver protocolo. Muestra de biopsia de archivo. PET/TC si PET-ávido o TC con contraste si no PET-ávido.
 - ✓ Screening: 28 días.
 - ✓ Durante tratamiento: Muestras centralizadas. Peso diario por la posibilidad de edemas con lonca (espironolactona si aumento de peso).
 - ✓ Visita fin de tratamiento:
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs: Lonca produce g3-4 neutropenia (30%), trombopenia (20%), aumento de GGT (20%), anemia (15%). Otros: Edemas g 1-2 20% (peso diario), rash g1-2 (25%).

MK2140-006 (NCT05458297) Zilovertamab vedotin monoterapia o combinado, basket study

A Multicenter, Open-label, Phase 2 Basket Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-2140 as a Monotherapy and in Combination in Participants with Aggressive and Indolent B-cell Malignancies.

- ✓ Promotor: Merck Sharp & Dohme Corp. CRO: No hay. IP: Ramón García-Sanz. Data manager: Manuel Delgado / Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: 260 pacientes. Iniciado julio 2022.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 2. Objetivo principal: Seguridad y respuesta.
 - ✓ Fármaco en investigación: Zilovertamab vedotin: Anti-ROR1 conjugado con MMAE.

- ✓ Tratamiento experimental: Cohortes A y B: Monoterapia; C: Combinado con nemtabrutinib; Cohortes D, E y F: Monoterapia a diferentes dosis. Todos los fármacos hasta progresión.
- ✓ Medicación concomitante. Ver protocolo.
- ✓ Población. Múltiples cohortes: A-LCM tras al menos 2 líneas (incluido inh BTK); B-Richter tras al menos 1 línea; C- LCM no expuesto a inh no covalentes BTK; D, E y F: LF ó LLC pre-tratados con al menos 2 líneas. SOLO ABIERTO PARA RICHTER Y LINFOMA FOLICULAR.
- ✓ Procedimientos.
 - ✓ Screening (28 días): Ver protocolo.
 - ✓ Durante tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. AESIs: No hay.

RESILIENCE (NCT05223413) REMote iSchemic conditioning in Lymphoma Patlents REceiving ANthraCyclinEs

REmote iSchemic condltioning in Lymphoma Patlents REceiving ANthraCyclinEs.

- ✓ Promotor: Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III. CRO: No hay. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado / Eva Díez.
- ✓ Periodo de inclusión: 608 pacientes (competitivo). 3 pacientes
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 2 aleatorizado. Objetivo principal: Cambios en FEVI por RM.
 - ✓ Tratamiento en investigación: RIC/Sham (aleatorizado): Remote Ischaemic PreConditioning (RIPC) vs control (menor inflado).
 - ✓ Tratamiento experimental: RIC/Sham (aleatorizado): 4 ciclos de inflado y desinflado (40 minutos). Sham es un inflado simulado. 1ª sesión antes del ciclo 1. Después sesión semanal en casa (o en el hospital), el mismo día cada semana, en el mismo brazo (aunque se podría cambiar de brazo, en el que no tenga la vía). Última sesión una semana después de la quimioterapia. Si lo interrumpe antes de 4 inflados, tendría que volver a empezar.
 - ✓ Medicación concomitante.
- ✓ Población. LNH tratados con antraciclinas. FEVI >40%. Al menos 1 factor de riesgo cardiovascular (edad ≥65 años, HTA, IRC, obesidad, alcohol, tabaco...). Excluido FA permanente, ICC previa, valvulopatía severa, IAM previo, cáncer previo tratado con antraciclinas, DM, marcapasos.
- ✓ Procedimientos.
 - ✓ Screening (30 días): Ecocardiograma. ECG. Analítica con biomarcadores cardiacos, Hcto y creatinina. RM cardiaca (confirmación >40%) y randomización.
 - ✓ Durante tratamiento: RM después de ciclo 3 y ciclo 6. Cuestionarios que coinciden con las RM. Cuestionario después de cada terapia para rellenar en casa.
 - ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Seguimiento: Telefónico a los 12, 18, 30 y 42 meses.
- ✓ SAEs. Trombosis en el brazo, hematoma, isquemia o pérdida de sensibilidad que requiera hospitalización, o muerte por cualquier causa. Solo se registran AEs y SAEs relacionados con el dispositivo.

CA123-1000 (NCT06090539) Degradador de BCL6

A Phase 1, Multi-Center, Open-Label, Dose-Finding Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Preliminary Efficacy of BMS-986458, Alone and in Combination With Anti-lymphoma Agents in Participants With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphomas (R/R NHL).

- ✓ Promotor: BMS. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado / Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: 25 pacientes monoterapia, después combinación con R. Iniciado enero 2024, hasta enero 2026.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 1/2. Objetivo principal: Seguridad y RP2D. Dose escalation and expansión.
 - ✓ Fármaco en investigación: CA-123, degradador de BCL6, más activo en líneas celulares con mayor intensidad de BCL6. También efectos inmuno-moduladores. Se espera que ambos efectos sean sinérgicos. Aumenta sensibilidad a agentes anti-CD20 (rituximab, biespecíficos). Son BCL6+ los LDCBG GCB, el 30% de los ABC y los LF. Se espera actividad también en los BCL6- por los efectos inmunomoduladores.
 - ✓ Tratamiento experimental: Monoterapia oral (2 veces al día), hasta 2 años. Actualmente en combinación con rituximab.
 - ✓ Medicación concomitante. Se prohíben inh bomba de protones y antagonistas H2 (FDA).
- ✓ Población. LDCBG y LF r/r, al menos 2 líneas previas, incluidos CAR-T y biespecíficos (4 semanas de lavado) o no elegibles. Enf medible. ClCr >50. ECOG 0-1. Excluido afectación SNC.
- ✓ Procedimientos. Plan de prevención de embarazos.
 - ✓ Screening (28 días): Ver protocolo.
 - ✓ Durante tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. Evaluación no clínica indica aumento de plaquetas, descenso de Hb, aumento de leucocitos y disminución de linfocitos, potencial pro-arrítmico, efectos sobre hígado, tiroides y riñón. Toxicidad embrionofetal.

TranspoCART19 (EudraCT 2022-001040-23) TranspoCART19

Estudio multicéntrico fase I/IIa de infusión de linfocitos T autólogos de sangre periférica expandidos y modificados genéticamente mediante transposones de la familia Sleeping Beauty para expresar un receptor antigénico quimérico con especificidad anti-CD19 conjugado con la región coestimuladora 4-1BB y de transmisión de señal CD3ζ y huEGFRt (TranspoCART19) en pacientes con linfoma de células B en recaída o refractario.

- ✓ Promotor: IBSAL. IP: Lucía López-Corral. Data manager: Manuel Delgado / Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: 27 pacientes.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 1/2a. Objetivo principal: DMT en fase 1 (3+3). Fase 2: Mejor respuesta en los 3 primeros meses.
 - ✓ Fármaco en investigación: Células TranspoCART19. Linfocitos T diferenciados, adultos, autólogos de sangre periférica expandidos y modificados genéticamente mediante tecnología *Sleeping Beauty* para expresar un receptor antigénico quimérico con especificidad anti-CD19 conjugado con la región coestimuladora 4-1BB y de transmisión de señal CD3ζ y para expresar huEGFRt (TranspoCART19).

- ✓ Tratamiento experimental: Dichas células se administrarán de manera fraccionada -en tres administraciones- siendo la dosis total de células TranspoCART19 de 1 a 5 x 10⁶/kg de peso, según la máxima dosis tolerada en la fase de escalada de dosis. Acondicionamiento con FluCy o bendamustina.
- ✓ Medicación concomitante. Ver protocolo. Tocilizumab y esteroides disponibles. Cetuximab en casos refractarios.
- ✓ Población: ECOG 0-2.
 - Linfomas de células B grandes, tras ≥2 líneas. Incluye LF3b y linfomas transformados, incluyendo Richter.
 - Linfoma primario del SNC tras al menos 1 línea.
 - Linfoma del manto tras al menos 1 línea, debe incluir antraciclina o bendamustina, anti-CD20 y BTKi.
 - Linfoma folicular tras ≥2 líneas o 1 línea si POD24 o GELF.
 - Linfoma marginal tras ≥2 líneas.
- ✓ Procedimientos.
 - ✓ Screening (28 días): Ver protocolo. PET/TC aistencial.
 - ✓ Durante tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. AESIs: Los habituales.

CASSANDRA (NCT05908409) IDP-121-1, anti-cMYC (proteína)

A Phase 1/2 Multicenter, Open-label, Dose-escalation Study of IDP-121 in Patients With Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies (CASSANDRA).

- ✓ Promotor: IDP Discovery Pharma. IP: Mariví Mateos. Data manager: Lucía Vicente, Manuel Delgado, Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: Fase de escalada y fase de expansión.
- ✓ Diseño y tratamiento: Fase 1/2, Fase de escalada: Objetivo principal: determinar la dosis máxima tolerada. Fase de expansión: ORR.
- ✓ Fármaco en investigación: infusión iv de 4 h dos veces a la semana (3 sem sí, 1 no).
- ✓ Tratamiento experimental: BMF-219: administración oral una vez al día, del día 1 al 28, en ciclos de 28 días.
- ✓ Población: Patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia (CLL), diffuse large B cell lymphoma not otherwise specified (DLBCL-NOS), high-grade B cell lymphoma with double or triple hit rearrangement (HGBL-DH/TH), HGBL-NOS and multiple myeloma (MM) who are ineligible to receive the available treatments. ECOG 0-2. Edad >18. Actualmente entran **todos los tipos de LNH-B**.

ABBV-101 (M23-647), degradador de BTK

First-in-Human Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of the BTK Degradator, ABBV-101, in Participants with B-cell Malignancies

- Promotor: Abbvie. IP: Almudena Navarro. Data manager: Manuel Delgado.
- ✓ Periodo de inclusión: 208 pacientes.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 1/2. Objetivo principal: Seguridad.
 - ✓ Fármacos en investigación: ABBV-101
 - ✓ Tratamiento experimental: ABBV-101 en monoterapia.
 - ✓ Medicación concomitante.
- ✓ Población. ACTUALMENTE SOLO ABIERTO PARA LLC.
 - Participants in their third line or later treatment (3L+) of CLL or SLL

- Participants in their third line or later treatment of DLBCL previously treated with or ineligible for chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T)/hematopoietic cell transplant (HCT) from the following World Health Organization-defined histologies: DLBCL not otherwise specified (NOS) (germinal center B-cell [GCB] and non-GCB DLBCL), T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma, Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma, intravascular large B-cell lymphoma, anaplastic lymphoma kinase positive (ALK+) large B-cell lymphoma, High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements, and High-grade B-cell lymphoma NOS.
- Participants in their third line or later treatment of Mantle cell lymphoma (MCL)
- Participants in their third line or later treatment of Follicular lymphoma (grade 1-3b)
- Participants in their third line or later treatment of Marginal zone lymphoma (splenic, extranodal, and nodal).
- Participants in their third line or later treatment of Lymphoplasmacytic Lymphoma (LPL), including Waldenström macroglobulinemia (WM)
- Participants in their third line or later treatment of Transformed indolent NHL (iNHL)
- ✓ Procedimientos. Ver protocolo.
 - ✓ Screening:
 - ✓ Durante tratamiento:
 - ✓ Visita fin de tratamiento:
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs.

IKS03-01 (NCT05365659) Inmunoconjugado anti-CD19

A Phase 1 Cohort Dose Escalation and Expansion Trial to Determine the Safety, Tolerance, Maximum Tolerated Dose, and Preliminary Antineoplastic Activity of IKS03 in Patients with Advanced B Cell Non-Hodgkin Lymphomas (NHL)

- ✓ Promotor: Iksuda Therapeutics Ltd. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado / Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: 140 pacientes.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 1 first in human, 3 + 3 design. Objetivo principal: Seguridad y RP2D. Dose escalation (21-36 pacientes) and expansión (104 pacientes). En expansión el objetivo es eficacia (ORR).
 - ✓ Fármaco en investigación: Inmunoconjugado anti-CD19 con pirrolobenzodiazepina (PBD), similar a lonca-T con diferente link.
 - ✓ Tratamiento experimental: Día 1 de ciclos cada 3 semanas, infusión IV de 30 min, observación 2 horas con 1ª dosis y luego 1 hora. No profilaxis obligatoria de reacciones infusionales, salvo reacciones previas con Ac monoclonales. Evaluación DLT durante ciclos 1 y 2, algunos requieren discontinuación permanente, reducciones de dosis especificadas en protocolo. Duración 1 año, se puede prolongar (discutir con monitor médico).
 - ✓ Medicación concomitante. Se prohíben AINEs y otras drogas nefrotóxicas, así como G-CSF profiláctico durante la evaluación de DLT (sí como tratamiento). Se recomienda adecuada hidratación oral o IV si es necesario.
- ✓ Población. LNH-B (excluido Burkitt, MW, LLC), incluye transformados, confirmación de CD19+ si es posible (obligatorio en parte II). Enf medible o no medible (medible en la fase de expansión). Al menos 2 líneas previas, no tratamiento estándar disponible. **CiCr >60**. ECOG 0-1. Excluido afectación SNC, salvo asintomáticos sin

corticoides y sin progresión en pruebas de imagen. Excluido si neumonía en los 6 meses previos. CART en los 3 meses previos.

- ✓ Procedimientos. Confirmar CD19+ obligatorio en fase de expansión. Hay que solicitar slot.
 - ✓ Screening (28 días): Ver protocolo. Incluye evaluación oftalmológica. PET/TC incluye TC pulmonar por safety.
 - ✓ Durante tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. Similar a Lonca-T. AESIs eventos renales, hepáticos, pulmonares, oftalmológicos.

SGR-1505-101 (NCT05544019) Inhibidor oral MALT-1

A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Dose Escalation Study of SGR-1505 as Monotherapy in Subjects With Mature B-Cell Malignancies

- ✓ Promotor: Schrödinger. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado / Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: 140 pacientes.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 1 first in human, 3 + 3 design. Objetivo principal: Seguridad y RP2D. Cohortes A y B con diferente dosis y cohortes de expansión.
 - ✓ Fármaco en investigación: Inhibidor MALT-1.
 - ✓ Tratamiento experimental: Tratamiento oral continuo en ciclos de 21 días. DLT se determinan en ciclo 1 y día 1 de ciclo 2. Modificaciones de dosis especificadas en protocolo.
 - ✓ Medicación concomitante. Medicación prohibida por interacciones especificada en protocolo. Prohibido G-CSF durante la DLT.
- ✓ Población. Neoplasias B sin tratamiento estándar disponible, incluye LLC y MW. **CIcR >45**. ECOG 0-1. Excluido afectación SNC, QT > 480 mseg.
- ✓ Procedimientos. Ver protocolo.
 - ✓ Screening (28 días): Ver protocolo.
 - ✓ Durante tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
- ✓ SAEs. DLTs especificadas en protocolo.

ARV-393-101 (NCT06393738) Degradador proteico

A Phase 1 First in Human Study of ARV-393 in Adult Participants With Advanced Non-Hodgkin's Lymphoma

- ✓ Promotor: Arvinas Inc. IP: Alejandro Martín. Data manager: Manuel Delgado / Andrea Torices.
- ✓ Periodo de inclusión: BOIN design.
- ✓ Diseño y tratamiento:
 - ✓ Fase 1 first in human, BOIN design (actualmente 2º escalón de dosis), cohortes de expansión. Objetivo principal: Seguridad y RP2D.
 - ✓ Fármaco en investigación: ARV-393, degradador BCL-6.
 - ✓ Tratamiento experimental: Tratamiento oral continuo, 1 vez al día, en ciclos de 28 días. DLT se determinan en ciclo 1, aunque también se considera la acumulación en ciclos posteriores. Modificaciones de dosis especificadas en

- protocolo. Hospitalización 24 h para los 2 primeros pacientes de cada cohorte de dosis.
- ✓ Medicación concomitante. Medicación prohibida por interacciones especificada en protocolo. Los antiácidos deben espaciarse 10-12 h de la medicación del estudio. Prohibido G-CSF durante ciclo 1. No permitida profilaxis anti-infecciosa durante ciclo 1. Precauciones por fotosensibilidad.
 - ✓ Población. LNH-B pre-tratados con 2 líneas. Linfoma T angioinmunoblástico R/R. ECOG 0-1. Se permite CAR previo >60 días. Excluido alo-TPH previo, infiltración activa SNC, trastorno por eosinofilia previa, QT > 470 mseg.
 - ✓ Procedimientos. Ver protocolo. Biopsia fresca o de archivo, preferiblemente tras la última línea. PET/TC con contraste.
 - ✓ Screening (28 días): Ver protocolo.
 - ✓ Durante tratamiento: Ver protocolo. PKs en diferentes puntos, hasta 8 horas después en C1D1 y C1D15.
 - ✓ Visita fin de tratamiento: Ver protocolo.
 - ✓ Seguimiento: Ver protocolo.
 - ✓ SAEs. DLTs especificadas en protocolo. Se incluye hipereosinofilia con daño orgánico (como efectos dermatológicos, esofagitis, vasculitis), prolongación de QT. Guía de manejo en el protocolo para toxicidades de órganos.