

## **PROTOCOLO DEL ENSAYO CLÍNICO**

**Estudio de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el cual se comparan la eficacia y la seguridad de tafasitamab más lenalidomida junto con R-CHOP en comparación con R-CHOP en pacientes con diagnóstico reciente de linfoma difuso de células B grandes (LBDCG) con riesgo intermedio-alto y alto que no han recibido tratamiento previo [frontMIND]**

**Breve Descripción del  
Ensayo Clínico**

Este ensayo de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo está diseñado para investigar si tafasitamab más lenalidomida como terapia complementaria a R-CHOP proporciona un beneficio clínico mejorado en comparación con R-CHOP en pacientes con diagnóstico reciente de LBDCG de riesgo intermedio-alto y alto.

**Fase del Ensayo Clínico:**

III

**Nombre del Producto:**

Tafasitamab

**Patrocinador:**

MorphoSys AG

**Dirección del Patrocinador:** Semmelweisstrasse 7

82152 Planegg

ALEMANIA

**Número del Protocolo del  
Ensayo Clínico:** MOR208C310

**Nº de EudraCT:**

2020-002990-84

**Nº de IND:**

145,009

**Versión**

Versión de Protocolo 4.0

**Fecha efectiva:**

17 de junio de 2021

**Países Aplicables:**

Global

**Versión(es) Anterior(es) del  
Protocolo del Ensayo  
Clínico:**

Versión del Protocolo 1.0, 27-agosto-2020

Versión del Protocolo 2.0, 09-noviembre-2020

Versión del Protocolo 3.0, 05-ene-2021

Versión del Protocolo 2.0-VHP1, 03-febrero-2021

[Versión del Protocolo 2.0-US2, 26-febrero-2021](#)

### **Declaración de Confidencialidad**

Este documento confidencial es propiedad de MorphoSys AG. No se puede divulgar información **no** publicada en el documento sin la aprobación previa por escrito de MorphoSys AG.

## HISTORIAL DEL PROTOCOLO

Versión del Protocolo	Fecha de Versión final
1.0 (no presentada al CEI/CRI o Autoridad Sanitaria)	27-agosto-2020
2.0 (versión global, aprobada en el ROW)	09-noviembre-2020
3.0 (versión local de los EE. UU., no aprobada)	05-enero-2021
2.0-VHP1 (versión VHP europea local aprobada)	03-febrero-2021
2.0-US2 (2 <sup>da</sup> versión de EE. UU. local aprobada)	26-febrero-2021
4.0	17-junio-2021

## FUNDAMENTO DEL CAMBIO

Esta versión 4.0 global del protocolo fusiona las siguientes versiones locales actualmente aprobadas del protocolo: 2.0 (aplicable al resto del mundo [ROW]), 2.0-US2 (aplicable en los EE. UU.) y 2.0-VHP1 (aplicable a los países VHP europeos).

### Cambios entre la versión del protocolo 2.0 (aplicable al resto del mundo) y la versión 4.0

La finalidad principal de esta enmienda no sustancial es extender el período de registro de eventos adversos para tafasitamab hasta por lo menos 90 días después de la última dosis de tafasitamab/placebo. Dado que la vida media prevista de tafasitamab es 16,9 días, el período de registro de eventos adversos anterior de 30 días después del día 21 del último ciclo de tratamiento se consideró subóptimo para la recopilación de todos los eventos adversos hasta el final de la exposición sistémica relevante (Secciones 8.1.2, 14.2, 14.2.1, 14.2.2, 14.2.3, 14.2.4, 16.16, 16.16.1). Se implementaron más lineamientos de manejo de la toxicidad para lenalidomida, tafasitamab y componentes individuales de R-CHOP (Tabla 11 y Tabla 12, Secciones 10.5 y 10.6): para la neutropenia de grado 4 que mejora a ANC  $\geq$  1,500/ $\mu$ l, reanudar lenalidomida/placebo con 5 mg menos que la dosis anterior; para una erupción cutánea sin descamación de grado 3 que se resuelve a < grado 2, reanudar lenalidomida/placebo con 5 mg menos que la dosis anterior; para otras toxicidades no hematológicas de grado 3 y 4, suspender el tratamiento con lenalidomida/placebo y reiniciarlo a criterio del médico con el siguiente nivel de dosis inferior cuando se haya resuelto la toxicidad a  $\leq$  grado 2; para el caso de la neutropenia febril, se ha aclarado que lenalidomida/placebo y tafasitamab/placebo deben reanudarse cuando el paciente esté afebril y sin tratamiento antibiótico y la neutropenia haya mejorado a < grado 2; para el caso de la neuropatía motora o sensorial periférica de grado 2 recurrente después de una reducción de la dosis del 50% de vincristina, reducir la dosis de vincristina a 25%.

Además, a continuación se resumen otros cambios al protocolo:

- Se efectuó una aclaración sobre los criterios obligatorios para discontinuación del tratamiento (Secciones 8.2.3, 9.4.1)
- Se aclaró la definición de final del estudio (Sección 8.1.1)

- Se ajustó la descripción de las regiones geográficas (Secciones 8.1, 16.3, 16.13.5)
- Se efectuó una aclaración sobre datos faltantes para el análisis (Secciones 16.11, 16.13.2)
- Se incluyó una mayor aclaración sobre la dosis de aspirina y la dosis de heparina de bajo peso molecular recomendadas para profilaxis del TEV (Secciones 9.1, 9.12.3).
- Se actualizó la aclaración sobre los factores de riesgo y régimen de dosificación para profilaxis del SNC planificada previamente (Sección 9.12.7).
- En el caso de una reacción alérgica o hipersensibilidad de grado 2, se ha especificado la premedicación para tafasitamab/placebo y rituximab con ciclos subsiguientes (Sección 9.7.2, Tabla 12 en la Sección 10.6)
- Se agregaron los porcentajes aproximados de cada grupo de origen étnico/racial que se planea enrolar en los centros de EE. UU. y los análisis planificados (Secciones 8.1, 16.14)
- Se movió el criterio de valoración secundario de “Estado de la MRD por evaluación del ADNtc libre de células en el FdT” a los criterios de valoración exploratorios y se eliminó el momento “en el FdT” (Tabla 6 en la Sección 7, Tabla 20 en la Sección 16.13.4)
- Se eliminaron las muestras de sangre y biopsia del período de seguimiento extendido (Tabla 14 en la Sección 13)
- Se ajustaron los países para los factores de estratificación (Secciones 8.1, 16.3, Tabla 21 en la Sección 16.13.5)
- Se actualizaron los procedimientos de biopsia (Sección 12.4, Tablas 13 y 14 en la Sección 13)
- Se eliminaron los criterios de valoración secundarios de “SLP, SLE según lo evaluado por el investigador, y la SG por NKCC basal bajo/ alto con un punto límite de corte para NKCC bajo de  $\leq 115$  células NK/ $\mu\text{l}$ ”. El impacto de NKCC en el resultado del tratamiento se aborda como criterio de valoración exploratorio y puede establecerse un punto de corte después del análisis del estudio (Tabla 5 en la Sección 7)
- Se aclararon los eventos que conducen al inicio del período de seguimiento extendido (Secciones 8.1, 8.2.3, Tablas 13 y 14 en la Sección 13)
- Se agregó una guía de vacunación contra COVID-19 (Sección 8.4.2)
- El ASC para administración de R-CHOP se puede limitar a  $2 \text{ m}^2$ , si el procedimiento local lo requiere (Tabla 7 en la Sección 9.7.3, Tabla 8 en la Sección 9.7.4)
- Se extendió el marco temporal para las muestras de hematología y bioquímica en suero locales antes de la dosificación por motivos logísticos
- Se realizaron cambios menores de revisión y formato, incluidos cambios relativos a referencias, errores tipográficos, ortográficos, gramaticales, referencias a secciones con hipervínculos, uso, abreviaturas y formato.

## **Cambios entre la versión del protocolo 2.0-VHP1 (aplicables a los países VHP europeos) y la versión 4.0**

La finalidad principal de esta enmienda no sustancial es implementar más lineamientos de manejo de la toxicidad para lenalidomida, tafasitamab y componentes individuales de R-CHOP

(Tablas 11 y 12 en las Secciones 10.5 y 10.6): para la neutropenia de grado 4 que mejora a ANC  $\geq 1,500/\mu\text{l}$ , reanudar lenalidomida/placebo con 5 mg menos que la dosis anterior; para una erupción cutánea sin descamación de grado 3 que se resuelve a < grado 2, reanudar lenalidomida/placebo con 5 mg menos que la dosis anterior; para otras toxicidades no hematológicas de grado 3 y 4, suspender el tratamiento con lenalidomida/placebo y reiniciarlo a criterio del médico con el nivel de dosis inferior siguiente cuando se haya resultado la toxicidad a  $\leq$  grado 2; en el caso de neutropenia febril, se ha aclarado que lenalidomida/placebo y tafasitamab/placebo deben reanudarse cuando el paciente esté afebril y sin tratamiento antibióticos y la neutropenia haya mejorado a < grado 2; en el caso de neuropatía motora o sensorial periférica de grado 2 recurrente después de una reducción de la dosis del 50% de vincristina, reducir la dosis de vincristina a 25%.

Además, a continuación se resumen otros cambios al protocolo:

- Se incluyó una mayor aclaración sobre la dosis de aspirina y la dosis de heparina de bajo peso molecular recomendadas para profilaxis del TEV (Sección 9.1, 9.12.3).
- Se actualizó la aclaración sobre los factores de riesgo y régimen de dosificación para profilaxis del SNC planificada previamente (Sección 9.12.7).
- En el caso de una reacción alérgica o hipersensibilidad de grado 2, se ha especificado la premedicación para tafasitamab/placebo y rituximab con ciclos subsiguientes (Sección 9.7.2, Tabla 12 en la Sección 10.6)
- Se agregaron los porcentajes aproximados de cada grupo de origen étnico/racial que se planea enrolar en los centros de EE. UU. y los análisis planificados (Secciones 8.1, 16.14)
- Se movió el criterio de valoración secundario de “Estado de la MRD por evaluación del ADNt libre de células en el FdT” a los criterios de valoración exploratorios y se eliminó el momento “en el FdT” (Tabla 6 en la Sección 7, Tabla 20 en la Sección 16.13.4)
- Se eliminaron las muestras de sangre y biopsia del período de seguimiento extendido (Sección 12.4, Tablas 13 y 14 en la Sección 13)
- Se ajustaron los países para los factores de estratificación (Secciones 8.1, 16.3, Tabla 21 en la Sección 16.13.5)
- Se actualizaron los procedimientos de biopsia (Sección 12.4, Tablas 13 y 14 en la Sección 13)
- Se eliminaron los criterios de valoración secundarios de “SLP, SLE según lo evaluado por el investigador, y la SG por NKCC basal bajo/ alto con un punto límite de corte para NKCC bajo de  $\leq 115$  células NK/ $\mu\text{l}$ ”. El impacto de NKCC en el resultado del tratamiento se aborda como criterio de valoración exploratorio y puede establecerse un punto de corte después del análisis del estudio (Tabla 5 en la Sección 7)
- Se aclararon los eventos que conducen al inicio del período de seguimiento extendido (Secciones 8.1, 8.2.3, Tablas 13 y 14 en la Sección 13)
- Se agregó una guía de vacunación contra COVID-19 (Secciones 8.1, 8.2.3, Tablas 13 y 14 en la Sección 13)
- El ASC para administración de R-CHOP se puede limitar a  $2 \text{ m}^2$ , si el requerimiento local lo requiere (Tabla 7 en la Sección 9.7.3, Tabla 8 en la Sección 9.7.4)

- Se extendió el marco temporal para las muestras de hematología y bioquímica en suero locales antes de la dosificación por motivos logísticos
- Se realizaron cambios menores de revisión y formato, incluidos cambios relativos a referencias, errores tipográficos, ortográficos, gramaticales, referencias a secciones con hipervínculos, uso, abreviaturas y formato.

## **Cambios entre la versión del protocolo 2.0-US2 (aplicable a los EE. UU.) y la versión 4.0**

Se integró la versión del protocolo 3.0 local de los EE. UU. a la versión 2.0-US2 local de los EE. UU. aprobada actual.

La finalidad principal de esta enmienda no sustancial basada en el feedback de la EMA es extender el período de registro de eventos adversos para tafasitamab hasta por lo menos 90 días después de la última dosis de tafasitamab/placebo. Dado que la vida media prevista de tafasitamab es 16,9 días, el período de registro de eventos adversos anterior de 30 días después del día 21 del último ciclo de tratamiento se consideró subóptimo para la recopilación de todos los eventos adversos hasta el final de la exposición sistémica relevante (Secciones 8.1.2, 14.2, 14.2.1, 14.2.2, 14.2.3, 14.2.4, 16.16, 16.16.1).

Además, a continuación se resumen otros cambios al protocolo:

- Se efectuó una aclaración sobre los criterios obligatorios para discontinuación del tratamiento. (Sección 8.2.3, 9.4.1)
- Se aclaró la definición de final del estudio (Sección 8.1.1)
- Se ajustó la descripción de las regiones geográficas (Sección 8.1, 16.3, 16.13.5)
- Se efectuó una aclaración sobre datos faltantes para el análisis (Sección 16.11, 16.13.2)
- Se movió el criterio de valoración secundario de “Estado de la MRD por evaluación del ADNtc libre de células en el FdT” a los criterios de valoración exploratorios y se eliminó el momento “en el FdT” (Tabla 6 en la Sección 7, Tabla 20 en la Sección 16.13.4)
- Se eliminaron las muestras de sangre y biopsia del período de seguimiento extendido (Tabla 14 en la Sección 13)
- Se ajustaron los países para los factores de estratificación (Secciones 8.1, 16.3, Tabla 21 en la Sección 16.13.5)
- Se actualizaron los procedimientos de biopsia (Sección 12.4, Tablas 13 y 14 en la Sección 13)
- Se eliminaron los criterios de valoración secundarios de “SLP, SLE según lo evaluado por el investigador, y la SG por NKCC basal bajo/ alto con un punto límite de corte para NKCC bajo de  $\leq 115$  células NK/ $\mu\text{l}$ ”. El impacto de NKCC en el resultado del tratamiento se aborda como criterio de valoración exploratorio y puede establecerse un punto de corte después del análisis del estudio (Tabla 5 en la Sección 7)
- Se aclararon los eventos que conducen al inicio del período de seguimiento extendido (Secciones 8.1, 8.2.3, Tablas 13 y 14 en la Sección 13)
- Se agregó una guía de vacunación contra COVID-19 (Sección 8.4.2)

- El ASC para administración de R-CHOP se puede limitar a 2 m<sup>2</sup>, si el requerimiento local lo requiere (Tabla 7 en la Sección 9.7.3, Tabla 8 en la Sección 9.7.4)
- Se extendió el marco temporal para las muestras de hematología y bioquímica en suero locales antes de la dosificación por motivos logísticos
- Se realizaron cambios menores de revisión y formato, incluidos cambios relativos a referencias, errores tipográficos, ortográficos, gramaticales, referencias a secciones con hipervínculos, uso, abreviaturas y formato.

## FIRMAS

### Firmas del Patrocinador

#### Autores:

#### Protocolo del Ensayo Clínico Aprobado/ Autorizado por:

<b>Firma:</b>	<b>Fecha:</b>
Mikhail Akimov, MD PhD Jefe Global de Desarrollo Farmacológico, MorphoSys AG	

<b>Firma:</b>	<b>Fecha:</b>
Mark Winderlich, PhD Jefe de Bioestadística y Gestión de Datos MorphoSys AG	

## Firma del Investigador Principal

Acepto realizar el estudio clínico de acuerdo con este protocolo, los lineamientos de la guía ICH-E6 de Buenas Prácticas Clínicas, las regulaciones locales aplicables y los principios originados en la Declaración de Helsinki, incluidos los siguientes:

- Llevar a cabo y supervisar personalmente la investigación.
- Garantizar que un CRI/CEI, que cumpla con los requisitos de la ICH E6 y la normativa local, sea responsable de llevar a cabo la revisión y aprobación iniciales y continuas del ensayo clínico.
- Informar con prontitud al CRI/CEI (de manera directa o a través del patrocinador) los cambios en la actividad de investigación y la información nueva que pueda afectar negativamente la seguridad de los pacientes o la realización del ensayo.
- No realizar cambios en la investigación sin la aprobación del CRI/CEI, salvo cuando sea necesario para eliminar peligros inmediatos para los pacientes.
- Informar a los pacientes que el producto farmacéutico en investigación se está utilizando con propósitos de investigación y asegurar que se cumplan los requisitos relativos a la obtención del consentimiento informado, incluida la revisión y aprobación del mismo por parte del CRI/CEI.
- Informar los eventos adversos al patrocinador.
- Leer y comprender la información del Manual del Investigador.
- Asegurar que el(s) subinvestigador(es) y otros miembros del personal que colaboren en la realización del estudio clínico estén informados sobre sus obligaciones para cumplir con este compromiso.
- Mantener registros adecuados y precisos, tenerlos disponibles para inspección y permitir que cualquier agencia regulatoria inspeccione el centro del ensayo.

**Firma:**

**Fecha:**

(DD, Mmm, AAAA)

**Nombre:**

**Dirección:**

## 1 SINOPSIS

<b>Título del Ensayo Clínico</b>	Estudio de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el cual se comparan la eficacia y la seguridad de tafasitamab más lenalidomida junto con R-CHOP en comparación con R-CHOP en pacientes con diagnóstico reciente de linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) con riesgo intermedio-alto y alto que no han recibido tratamiento previo [frontMIND]
<b>Producto Medicinal en Investigación</b>	Tafasitamab
<b>Número del Protocolo del Ensayo Clínico</b>	MOR208C310
<b>Patrocinador</b>	MorphoSys AG Semmelweisstrasse 7 82152 Planegg Alemania
<b>Fase del Ensayo Clínico</b>	III
<b>Tipo de Estudio</b>	Intervencionista
<b>Antecedentes/ Fundamento</b>	<p>El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) representa aproximadamente el 35% de todos los linfomas no Hodgkin (LNH). La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 64 años y la mayoría de los pacientes presentan enfermedad avanzada. El LDCBG es una enfermedad heterogénea con distintos subtipos moleculares. La clasificación de las células de origen (COO) reveló dos subconjuntos principales, es decir, subtipos de células B del centro germinal (GCB; 55 - 60%) y de células B activadas (ABC; 30 - 35%) mientras que el 10 - 15% de los casos no están clasificados. Los genes desregulados con mayor frecuencia incluyen <i>MYC</i>, <i>BCL2</i> y <i>BCL6</i>. Los pacientes con translocaciones dobles o triples (linfoma de células B de alto grado de doble o triple impacto) tienen un pronóstico particularmente desalentador. Estos linfomas de células B grandes ahora se incluyen en una categoría única denominada linfoma de células B de alto grado (<a href="#">Swerdlow et al., 2016</a>; <a href="#">Quintanilla-Martinez et al., 2017</a>).</p> <p>El régimen de inmunoquimioterapia que comprende el anticuerpo monoclonal (mAb) anti-CD20 rituximab más la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona) (R-CHOP) es el la atención médica estándar actual para el tratamiento de pacientes con</p>

	<p>LDCBG de diagnóstico reciente. La adición de rituximab a CHOP mejora el desenlace en comparación con CHOP solo en pacientes con LDCBG no tratados, pero aún así, entre el 30 y el 40% de los pacientes padecen recaídas (Habermann et al., 2006; Coiffier et al., 2010). Por tanto, el desarrollo de una terapia de primera línea más eficaz es fundamental para mejorar los desenlaces a largo plazo, especialmente en los pacientes de alto riesgo.</p> <p>El antígeno de superficie específico del linaje de linfocitos B CD19 es el más temprano y más ampliamente expresado de los marcadores selectivos de células B y se expresa en gran medida en las células tumorales de la mayoría de los pacientes con LNH-B. Debido a su patrón de expresión de linaje específico, la focalización en CD19 tiene utilidad clínica como un enfoque terapéutico para los pacientes con LNH (Hammer, 2012).</p> <p>Los datos de la revisión de la literatura sugieren que por lo menos una proporción de pacientes con LDCBG recién diagnosticado exhiben una baja expresión de CD20 (16 - 42%; Johnson et al., 2009; Tokunaga et al., 2014; Choi et al., 2016; Boltežar et al., 2018). Se informó que la baja expresión de CD20 se asoció con una supervivencia inferior (supervivencia libre de eventos [SLE] a 5 años del 39,4% en el grupo con CD20 bajo en comparación con el 66,5% en el grupo con CD20 alto) (Choi et al., 2016). Por lo tanto, en particular para aquellos pacientes con baja expresión de CD20, podría ser valioso el direccionamiento de un antígeno independiente adicional, como CD19.</p> <p>Tafasitamab es un anticuerpo monoclonal humanizado mejorado con el fragmento cristalizable (Fc) que se dirige a CD19, un componente esencial de la señalización del receptor de células B. Tafasitamab posee una citotoxicidad tumoral significativamente mayor en comparación con el anticuerpo CD19 4G7 de murino, no modificado por ingeniería genética, original. La mejora del Fc condujo a una mayor afinidad de unión por los receptores del Fc en las células efectoras debido a las mutaciones diseñadas por ingeniería genética, particularmente en las células citolíticas naturales (NK), aumentando así las funciones efectoras mediadas por las células NK en las líneas de células tumorales <i>in vitro</i>. No se ha demostrado que tafasitamab medie la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).</p> <p>Más específicamente, en estudios preclínicos, <i>in vitro</i> tafasitamab ha mostrado una citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) significativamente mejorada, fagocitosis mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCP) y efectos citotóxicos directos (apoptosis) en líneas de células tumorales CD19+ que abarcan una amplia gama de linfomas y leucemias humanos (linfoma de Burkitt,</p>
--	--

	<p>leucemia linfocítica crónica [LLC], leucemia de células vellosas [HCL], leucemia mieloide crónica CD19+ [LMC], LDCBG y leucemia linfoblástica aguda [LLA]), que expresan niveles de antígeno CD19 que van desde 15.000 hasta 105.000 moléculas/célula.</p> <p>En los estudios preclínicos, la actividad antitumoral se incrementó en comparación con los respectivos tratamientos en monoterapia cuando se combinó tafasitamab con rituximab, diferentes medicamentos quimioterapéuticos y no quimioterapéuticos, incluida lenalidomida. Estos datos sugieren un fundamento para investigar el beneficio potencial de una estrategia complementaria de tafasitamab para R-CHOP, independientemente del estado de expresión de CD20.</p> <p>La monoterapia con tafasitamab ha mostrado signos de eficacia clínica y toxicidad aceptable en un estudio de Fase I en leucemia linfocítica crónica/ linfoma linfocítico pequeño recidivante o resistente (R/R) (NCT01161511) y en un estudio de Fase II en LNH R/R (NCT01685008). En pacientes con LDCBG R/R, el tratamiento con tafasitamab hasta la progresión fue bien tolerado y mostró actividad de agente único, con una tasa de mejor respuesta global (TRG) del 26%, y algunas respuestas en curso durante varios años (<a href="#">Jurczak et al., 2018</a>; <a href="#">Jurczak et al., 2019</a>).</p> <p>Lenalidomida pertenece a una clase de agentes inmunomoduladores (medicamentos inmunomoduladores [IMIDs®]), que han demostrado acciones tumoricidas e inmunomoduladoras directas. Lenalidomida tiene actividades tanto antiproliferativas como antiangiogénicas, modulando el microambiente de las células tumorales y estimulando la actividad de las células efectoras tales como las células T citotóxicas y las células NK. Lenalidomida tiene actividad de agente único en el LDCBG R/R y está aprobada en el linfoma de células del manto R/R y, más recientemente, en el linfoma folicular (LF) y de la zona marginal R/R. La misma demostró una toxicidad manejable como monoterapia y en combinación con rituximab o quimioinmunoterapia.</p> <p>Los datos preclínicos sugieren que la combinación de tafasitamab con lenalidomida puede actuar de forma sinérgica. <i>In vitro</i>, tafasitamab en combinación con lenalidomida demostró un aumento de los efectos de citotoxicidad en varias líneas celulares de LDCBG, en comparación con cualquiera de los agentes como monoterapia. Estos datos están en línea con el modo de acción descripto de lenalidomida como un activador de las células NK (<a href="#">Kotla et al.; 2009</a>; <a href="#">Gribben et al., 2015</a>), dado que las células NK son la principal población de células efectoras en los ensayos de ADCC.</p>
--	--

	<p>En el estudio de Fase II L-MIND (NCT02399085) en pacientes con LDCBG R/R, la combinación de tafasitamab con lenalidomida fue bien tolerada y logró altas tasas de TRG y respuesta completa (RC) (<a href="#">Salles et al., 2020</a>).</p> <p>El 31 de julio de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU. aprobó tafasitamab-cxix (Monjuvi®) en combinación con lenalidomida para el tratamiento de pacientes adultos con LDCBG R/R no especificado de otro modo, incluido el LDCBG derivado del linfoma de bajo grado, y que no son elegibles para un trasplante autólogo de células madre.</p> <p>Varios ensayos clínicos han evaluado la seguridad y la eficacia de R-CHOP administrado cada 21 días (R-CHOP-21) en combinación con lenalidomida en el LDCBG recién diagnosticado (<a href="#">Nowakowski et al., 2015</a>; <a href="#">Nowakowski et al., 2019</a>; <a href="#">Vitolo et al., 2014</a>; <a href="#">Vitolo et al., 2019</a>). Lenalidomida (25 mg/día en los días 1 – 10 de cada ciclo de 21 días) además de R-CHOP tiene un perfil de seguridad manejable a pesar de que se observaron frecuencias más altas de toxicidad hematológica y neutropenia febril en comparación con R-CHOP.</p> <p>Sigue existiendo una gran necesidad médica insatisfecha de mejorar aún más las opciones de tratamiento para los pacientes con LDCBG de riego intermedio –alto y de riesgo alto y linfoma de células B de alto grado (HGBL) recién diagnosticado. Los datos mencionados anteriormente sugieren que la combinación de tafasitamab con lenalidomida (25 mg/día los días 1 - 10 de cada ciclo de 21 días) además de R-CHOP justifica la realización de pruebas clínicas.</p> <p>El fundamento se basa en lo siguiente: la combinación de tafasitamab con lenalidomida es activa en pacientes con LDCBG R/R como se muestra en el ensayo L-MIND. Los datos de seguridad indican que tafasitamab añade poca toxicidad adicional al bien conocido perfil de seguridad de la monoterapia con lenalidomida. Tanto CD20 como CD19 se expresan selectiva y fuertemente en la superficie de las células del LDCBG y, por lo tanto, son objetivos adecuados para los anticuerpos terapéuticos. La combinación de tafasitamab y rituximab induce un aumento de ADCC y muerte directa de las células tumorales <i>in vitro</i> (datos en el archivo). Lenalidomida como un medicamento inmunoestimulador mejora la acción de tafasitamab y rituximab y, por lo tanto, esta combinación debería tener un potencial sinérgico. Dirigirse a CD19, un importante receptor coestimulador del receptor de células B, puede reducir la supervivencia y la proliferación de las células del LDCBG y puede reducir la capacidad del tumor para desarrollar resistencia a R-CHOP. Un subgrupo de pacientes con LDCBG exhibe una baja expresión de CD20 (<a href="#">Johnson, et al., 2009</a>; <a href="#">Tokunaga et al., 2014</a>; <a href="#">Choi et al., 2016</a>; <a href="#">Boltežar</a></p>
--	--

	<p><a href="#">et al., 2018</a>), que se asocia con una supervivencia inferior (SLE a 5 años 39,4% en los pacientes con CD20 bajo en comparación con 66,5% en los pacientes con CD20 alto) (<a href="#">Choi et al., 2016</a>). Por lo tanto, para aquellos pacientes con baja expresión de CD20 en particular, el direccionamiento de un antígeno tumoral de células B independiente adicional podría tener valor terapéutico.</p> <p>La seguridad y la eficacia preliminar de tafasitamab con lenalidomida además de R-CHOP o tafasitamab además de R-CHOP se están probando en el ensayo First-MIND de Fase Ib, aleatorizado, en curso (NCT04134936) en pacientes con LDCBG no tratado previamente. Hasta el 23 de septiembre de 2020, se han aleatorizado 66 pacientes, incluidos 24 pacientes para la fase de preinclusión de seguridad. Los datos de esta fase de preinclusión de seguridad y un límite adicional con al menos 40 pacientes que completaron el ciclo 1 fueron revisados por el comité de monitoreo de datos de seguridad independiente (iDSMB) con una recomendación de continuar el estudio sin modificaciones. La seguridad será monitoreada y revisada continuamente por el patrocinador y el iDSMB.</p> <p>Este ensayo de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo está diseñado para comparar la eficacia y la seguridad de tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP en comparación con R-CHOP en pacientes con LDCBG de riesgo alto-intermedio y alto no tratados previamente de reciente diagnóstico.</p>
<b>Objetivo Primario</b>	Comparar la eficacia de tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP en comparación con placebo de tafasitamab, placebo de lenalidomida y R-CHOP (en lo sucesivo, denominado R-CHOP en el contexto del brazo de control).
<b>Objetivos Secundarios</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Comparar la eficacia (parámetros adicionales) de tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP en comparación con R-CHOP.</li> <li>2. Comparar la seguridad de tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP en comparación con R-CHOP.</li> <li>3. Comparar la eficacia de tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP en comparación con R-CHOP en subtipos de LDCBG de COO evaluados por el clasificador de Hans y el perfil de expresión génica (GEP).</li> <li>4. Comparar la eficacia de tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP en comparación con R-CHOP en subtipos de LDCBG: LDCBG no especificado de otro modo (NOS) en comparación con HGBL en comparación con otro.</li> <li>5. Comparar la incidencia de recaída en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes que reciben tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP en comparación con R-CHOP.</li> </ol>

	<p>6. Evaluar los resultados informados por el paciente (PRO) en pacientes que reciben tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP en comparación con R-CHOP.</p> <p>7. Evaluar el perfil de farmacocinética (PK) de tafasitamab.</p> <p>8. Evaluar el potencial de inmunogenicidad de tafasitamab.</p>
<b>Criterio de Valoración Primario</b>	<p>La supervivencia libre de progresión (SLP), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de progresión o recaída de la enfermedad según la evaluación del investigador, utilizando los Criterios de Respuesta de Lugano para el Linfoma Maligno, o la muerte por cualquier causa, lo que se produzca antes.</p>
<b>Criterios de Valoración Secundarios</b>	<p>Clave secundario</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SLE según la evaluación del investigador</li> <li>2. Supervivencia global (SG)</li> </ol> <p>Secundario</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Tasa de RC metabólica negativa en la tomografía por emisión de positrones (PET) al final del tratamiento (FdT) según la evaluación realizada por el comité de revisión independiente enmascarado (BIRC)</li> <li>4. Tasa de RC metabólica negativa en la PET al FdT según la evaluación del investigador</li> <li>5. TRG en el FdT según lo evaluado por el investigador</li> <li>6. Tiempo hasta el próximo tratamiento contra el linfoma (TTNT)</li> <li>7. Duración de la RC según la evaluación del investigador</li> <li>8. Tasa de SLE a los 3 años según la evaluación del investigador</li> <li>9. Tasa de SLP a los 3 años según la evaluación del investigador</li> <li>10. Tasa de SG a los 3 años</li> <li>11. Incidencia y severidad de los TEAE desde la primera dosis de la medicación del estudio hasta el día 90 (inclusive) después de la última dosis de la medicación del estudio.</li> <li>12. SLP evaluada por el investigador por subtipo de COO</li> <li>13. SLE evaluada por el investigador por subtipo de COO</li> <li>14. SG por subtipo de COO</li> <li>15. Tasa de RC metabólica, negativa en la PET en el FdT según la evaluación del BIRC por subtipo de COO</li> <li>16. Tasa de RC metabólica, negativa en la PET en el FdT evaluada por el investigador por subtipo de COO</li> <li>17. SLP según la evaluación del investigador según el subtipo histológico determinado a nivel local</li> <li>18. El investigador evaluó la SLE por subtipo histológico determinado a nivel local</li> <li>19. SG por subtipo histológico determinado a nivel local</li> <li>20. Tasa de RC metabólica negativa en la PET en el FdT según la evaluación del BIRC según el subtipo histológico determinado a nivel local</li> </ol>

	<p>21. Tasa de RC metabólica negativa en la PET en el FdT según la evaluación del investigador según el subtipo histológico determinado a nivel local</p> <p>22. Tasa de recaída a 2 años con afectación del SNC, según la evaluación del investigador</p> <p>23. Calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), utilizando el QLQ-C30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) y los instrumentos estandarizados de FACT-Lym</p> <p>24. Concentración sérica de tafasitamab en puntos temporales específicos (niveles mínimos y Cmáx)</p> <p>25. Incidencia de formación de anticuerpos contra tafasitamab, determinación del título de muestras positivas confirmadas</p>
<b>Diseño y Metodología</b>	<p>Este es un estudio de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo para investigar la eficacia y la seguridad de tafasitamab más lenalidomida como terapia complementaria de R-CHOP (brazo experimental) en comparación con R-CHOP (brazo de control). Los factores de estratificación son:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Índice de Pronóstico Internacional (IPI) de estado 3 (IPI 3) (<math>&gt; 60</math> años)/ajustado por la edad (aa) IPI 2 (<math>\leq 60</math> años de edad) en comparación con IPI 4 - 5 (<math>&gt; 60</math> años de edad)/aaIPI 3 (<math>\leq 60</math> años de edad).</li> <li>2. Regiones Geográficas (Europa, Estados Unidos, Canadá, Australia y Nueva Zelanda en comparación con Asia en comparación con el Resto del Mundo [3 grupos]). La duración total esperada del estudio desde la primera visita del primer paciente (FPFV) hasta la última visita del último paciente (LPLV) es de aproximadamente 5 años.</li> </ol>
<b>Población</b>	Pacientes con LDCBG de riesgo alto - intermedio o alto, recién diagnosticado, no tratado previamente.
<b>Criterios de Inclusión</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Consentimiento informado escrito.</li> <li>2. Edad de 18 a 80 años en el momento de la firma del formulario de consentimiento informado (FCI).</li> <li>3. Los pacientes no tratados previamente con LDCBG CD20 positivo comprobado por biopsia local, incluido uno de los siguientes diagnósticos según la clasificación de neoplasias linfoides de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016, son elegibles: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. LDCBG, NOS incluido el tipo GCB, tipo ABC</li> <li>b. LCB grandes rico en células T</li> <li>c. LDCBG positivo para el virus de Epstein-Barr, NOS</li> <li>d. LCB grandes positivo para la quinasa de linfoma anaplásico (ALK)</li> <li>e. LDCBG positivo para el virus del herpes humano 8 (HHV8), NOS</li> </ul> </li> </ol>

	<p>f. LCB de alto grado con MYC y reordenamientos del linfoma de células B 2 (BCL2) y/o del linfoma de células B 6 (BCL6) (linfoma de doble o triple impacto). <u>Por favor, tenga en cuenta:</u> Los pacientes deben ser candidatos adecuados para R-CHOP. Si un investigador considera que un paciente con un linfoma conocido de doble o triple impacto (HGBL) debe recibir un tratamiento más agresivo (por ejemplo, etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina y rituximab ajustados por la dosis [DA-EPOCH-R] o ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y dexametasona (CVAD) seguido de metotrexato y citarabina [Hyper CVAD]), este paciente <u>no</u> se consideraría elegible para este estudio</p> <p>g. LDCBG coexistente con linfoma folicular (LF) de cualquier grado, linfoma MALT gástrico o linfoma MALT no gástrico</p> <p>h. LF de grado 3b</p> <p>4. Disponibilidad de tejido tumoral de archivo o recién obtenido enviado para revisión patológica central retrospectiva. <u>Por favor, tenga en cuenta</u> que no es necesario recibir muestras de tumores ni una revisión central del diagnóstico antes del enrolamiento en el estudio.</p> <p>5. Se deben identificar hasta 6 de los ganglios objetivo más grandes, masas ganglionares u otras lesiones linfomatosas que se puedan medir en 2 diámetros mediante evaluación local de diferentes regiones corporales representativas de la carga de enfermedad global del paciente e incluir la enfermedad mediastínica y retroperitoneal, si está involucrada. En el punto basal, un ganglio mensurable debe tener más de 15 mm de diámetro más largo (LDi). La enfermedad extraganglionar mensurable se puede incluir en las 6 lesiones medidas representativas. En el punto basal, las lesiones extraganglionares mensurables deben ser mayores de 10 mm en el LDi. A todas las demás lesiones (incluida la enfermedad ganglionar, extraganglionar y evaluable) se les debe realizar el seguimiento como enfermedad no medida como lesiones no objetivo (por ejemplo, cutáneas, gastrointestinales, del bazo, del hígado, de los riñones, derrames pleurales o pericárdicos, ascitis, de los huesos, de la médula ósea). Se debe confirmar que por lo menos una lesión mensurable es positiva en la PET (puntuación de Deauville de 4 o 5) en el momento de la aleatorización mediante evaluación local.</p> <p>6. Estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0, 1 o 2.</p> <p>7. Estado del IPI de 3 a 5 (para los pacientes &gt; 60 años de edad) o aaIPI de 2 a 3 (para los pacientes ≤ 60 años de edad).</p> <p>8. Diagnóstico hasta el intervalo de tratamiento, definido como el tiempo entre la fecha del diagnóstico del LDCBG (fecha de la</p>
--	---

	<p>primera muestra de biopsia que contenía linfoma, de acuerdo con el informe de patología local) y el inicio del tratamiento (D1C1) <math>\leq</math> 28 días.</p> <p>9. Fracción de eyeción del ventrículo izquierdo mayor o igual al límite inferior del rango normal institucional evaluada mediante ecocardiografía o exploración por ventriculografía radioisotópica (MUGA) locales.</p> <p>10. El paciente debe tener los siguientes criterios de laboratorio locales en la selección:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> (a menos que sea secundario a afectación de la médula ósea por el LDCBG)</li><li>Recuento de plaquetas <math>\geq 75 \times 10^9/l</math> (a menos que sea secundario a afectación de la médula ósea por el LDCBG)</li><li>Bilirrubina total en suero <math>&lt; 1,5</math> veces el límite superior de la normalidad (LSN) a menos que sea secundaria al síndrome de Gilbert o compromiso hepático documentado por el linfoma. Los pacientes con síndrome de Gilbert o compromiso hepático documentado por el linfoma se pueden incluir si su bilirrubina total es <math>\leq 5</math> veces el LSN</li><li>Alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina (ALP) <math>\leq 3</math> veces el LSN, o <math>\leq 5</math> veces el LSN en casos de afectación hepática documentada</li><li>La depuración de creatinina en suero debe ser <math>\geq 30</math> ml/minuto medida o calculada utilizando una fórmula estándar de Cockcroft y Gault (<a href="#">Cockcroft and Gault, 1976</a>)</li></ol> <p>11. En opinión del investigador, el paciente debe:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>Ser capaz y estar dispuesto a recibir profilaxis y/o terapia adecuadas para eventos tromboembólicos, por ejemplo, aspirina de 81 a 325 mg diarios o heparina de bajo peso molecular (p. ej., 40 mg de enoxaparina [4.000 UI] una vez al día por inyección subcutánea). Esto se debe a un mayor riesgo de trombosis en pacientes tratados con lenalidomida sin profilaxis. Los pacientes que no pueden o no quieren recibir ninguna profilaxis no son elegibles</li><li>Ser capaz de comprender, otorgar el consentimiento informado escrito y cumplir con todos los procedimientos relacionados con el estudio, el uso de medicación y las evaluaciones</li><li>No tener antecedentes de incumplimiento en relación con los regímenes médicos o ser considerado potencialmente poco confiable y/o poco cooperativo</li><li>Ser capaz de comprender el motivo para cumplir con las condiciones especiales del plan de gestión de riesgos de prevención del embarazo y reconocer por escrito adherirse a este plan</li></ol>
--	--

	<p>12. Debido al potencial teratogénico de lenalidomida, las mujeres con capacidad de concebir (FCBP) deben:</p> <p><b>Aplicable en todos los países excepto los EE. UU.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. No estar embarazada según lo confirmado por una prueba de embarazo en suero negativa en la selección y una prueba de embarazo en orina supervisada por un médico antes de comenzar la terapia del estudio</li><li>b. Abstenerse de amamantar y donar ovocitos durante el transcurso del estudio y durante 3 meses después de la última dosis del medicamento del estudio o de acuerdo con los lineamientos locales para R-CHOP, lo que sea más prolongado</li><li>c. Aceptar las pruebas de embarazo continuas durante el transcurso del estudio y después de que finalice la terapia del estudio. Esto se aplica incluso si el paciente aplica una abstinencia sexual completa</li><li>d. Comprometerse con la abstinencia continua de las relaciones heterosexuales si está de conformidad con su estilo de vida (que debe ser revisada mensualmente) o aceptar utilizar y poder cumplir con el uso de anticonceptivos altamente eficaces sin interrupción por lo menos 4 semanas antes del inicio de los medicamentos del estudio, durante el tratamiento del estudio y durante 3 meses después de la última dosis del medicamento del estudio, o, para R- CHOP, de acuerdo con los lineamientos locales, lo que sea más prolongado</li></ul> <p><b>Aplicable en los EE. UU.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>e. No estar embarazada según lo confirmado por las pruebas de embarazo realizadas antes del inicio del tratamiento, dentro de los 10 - 14 días y nuevamente dentro de las 24 horas posteriores al inicio del tratamiento (incluso si la verdadera abstinencia es el método anticonceptivo elegido)</li><li>f. Abstenerse de amamantar y donar ovocitos durante el transcurso del estudio y durante 3 meses después de la última dosis del medicamento del estudio, o de acuerdo con los lineamientos de los EE. UU. para R-CHOP, lo que sea más prolongado</li><li>g. Aceptar las pruebas de embarazo continuas durante el transcurso del estudio (cada 3 semanas en mujeres con ciclo menstrual regular y cada 2 semanas en mujeres con ciclo menstrual irregular) y después de que finalice la terapia del estudio (incluso si la verdadera abstinencia es el método anticonceptivo elegido)</li><li>h. No quedar embarazada mientras toma el medicamento del estudio y durante por lo menos 3 meses después de la última dosis de los medicamentos del estudio utilizando al mismo</li></ul>
--	---

	<p>tiempo 2 métodos anticonceptivos eficaces (por lo menos un método muy eficaz y un método eficaz adicional), cada vez que tenga actividad sexual con un hombre, comenzando por lo menos 4 semanas antes de tomar el medicamento del estudio, mientras toma el medicamento del estudio, durante los descansos (interrupciones de la dosis) y durante por lo menos 3 meses después de la interrupción del medicamento del estudio, o para R-CHOP, de acuerdo con los lineamientos de los EE. UU., lo que sea más prolongado. La verdadera abstinencia de mantener relaciones sexuales heterosexuales también es un método anticonceptivo aceptable. También se permite el uso de anticoncepción de emergencia</p> <p>13. Los participantes de sexo masculino deben:</p> <p><b>Aplicable en todos los países excepto los EE. UU.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Utilizar un método anticonceptivo de barrera eficaz sin interrupción si el paciente es sexualmente activa con FCBP. Los participantes de sexo masculino se deben abstener de donar esperma durante la participación en el estudio y durante 3 meses después de la última dosis del medicamento del estudio, o de acuerdo con los lineamientos locales para R-CHOP, lo que sea más prolongado</li> </ul> <p><b>Aplicable en los EE. UU.:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>b. Utilizar un condón de látex o sintético cada vez que tenga relaciones sexuales con una FCBP. La verdadera abstinencia de mantener relaciones sexuales heterosexuales también es un método anticonceptivo aceptable. También se permite el uso de anticoncepción de emergencia. Los participantes de sexo masculino se deben abstener de donar esperma durante la participación en el estudio y durante 3 meses después de la última dosis del medicamento del estudio, o de acuerdo con los lineamientos de los EE. UU. para R-CHOP, lo que sea más prolongado</li> </ul>
<b>Criterios de Exclusión</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cualquier otro tipo histológico de linfoma de acuerdo con la clasificación de neoplasias linfoides de 2016 de la OMS, por ejemplo, linfoma mediastínico primario (típico) de células B grandes, linfoma de Burkitt, LCB, inclasificable, con características intermedias entre el LDCBG y el linfoma de Hodgkin clásico (linfoma de la zona gris); linfoma de derrame primario; LDCBG cutáneo primario, tipo pierna; LDCBG primario del SNC; LDCBG que surge de la LLC o del linfoma indolente.</li> <li>2. Antecedentes de radioterapia a <math>\geq 25\%</math> de la médula ósea por otras enfermedades.</li> <li>3. Antecedentes de neoplasias malignas no hematológicas anteriores, excepto por lo siguiente:</li> </ol>

	<ul style="list-style-type: none"><li>a. Neoplasia maligna tratada con intención curativa y sin evidencia de enfermedad activa presente durante más de 2 años antes de la selección</li><li>b. Melanoma lentigo maligno adecuadamente tratado sin evidencia actual de enfermedad o cáncer de piel no melanomatoso adecuadamente controlado</li><li>c. Carcinoma <i>in situ</i> adecuadamente tratado sin evidencia actual de enfermedad</li></ul> <p>4. Pacientes con:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Resultado positivo de la prueba local durante la selección de hepatitis C (prueba serológica de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C [VHC]) y una prueba positiva para el ARN del VHC. Los pacientes con serología positiva deben haber sido evaluados a nivel local para el ARN del VHC y son elegibles, en caso de que los resultados de la prueba del ARN del VHC sean negativos</li><li>b. Resultado positivo de la prueba local durante la selección de infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) (definida por la positividad del antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg]). Los pacientes con infección por VHB oculta o previa (definida como HBsAg negativo y anticuerpo nuclear de la hepatitis B [HBcAb] positivo) se pueden incluir si el ADN del VHB es indetectable (resultado de la prueba local), siempre que estén dispuestos a someterse a pruebas de ADN en curso. La profilaxis antiviral se puede administrar según los lineamientos institucionales. Los pacientes que tienen títulos protectores de anticuerpos de superficie contra la hepatitis B (HBsAb) después de la vacunación o hepatitis B previa pero curada son elegibles</li><li>c. Seropositivo (resultado de la prueba local durante la selección) o antecedentes de infección viral activa con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)</li><li>d. Infección sistémica bacteriana, viral, micótica u otra infección activa conocida en el momento de la selección, incluidos los pacientes con sospecha de tuberculosis activa o latente (confirmada por un ensayo de liberación de interferón gamma positivo)</li><li>e. Resultados positivos para el virus linfotrófico T humano 1 (HTLV-1). Durante la selección se requiere la prueba de HTLV para pacientes en los centros en países endémicos (Japón y Melanesia y países de la cuenca del Caribe, América del Sur, América Central y África subsahariana)</li><li>f. Afectación conocida del linfoma del SNC</li><li>g. Antecedentes o evidencia de enfermedad cardiovascular, del SNC y/u otra enfermedad sistémica clínicamente</li></ul>
--	--

	<p>significativa que, en opinión del investigador, impediría la participación en el estudio o comprometería la capacidad del paciente para otorgar su consentimiento informado</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>h. Antecedentes o evidencia de problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa - galactosa</li> <li>i. Vacunación con vacuna viva dentro de los 21 días anteriores a la aleatorización en el estudio</li> <li>j. Cirugía mayor hasta 21 días antes de firmar el FCI, a menos que el paciente se recupere en el momento de firmar el FCI</li> <li>k. Cualquier terapia sistémica contra el linfoma y/o terapia en investigación antes del inicio del D1C1, excepto el tratamiento permitido anterior a la fase</li> <li>l. Contraindicación para cualquiera de los componentes individuales de R-CHOP, incluida la recepción previa de antraciclinas</li> <li>m. Embarazo o lactancia</li> <li>n. Antecedentes de hipersensibilidad a cualquier componente de R-CHOP, a lenalidomida, a compuestos de composición biológica o química similar a tafasitamab, IMiDs® y/o los excipientes contenidos en las formulaciones del medicamento del estudio</li> </ul>
<b>Tamaño de la Muestra</b>	<p>Se aleatorizarán aproximadamente 880 pacientes en una proporción de 1:1 a los 2 brazos de tratamiento (Brazo experimental: tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP; Brazo de control: placebo de tafasitamab más placebo de lenalidomida además de R-CHOP). El análisis primario está planificado después de que se observen aproximadamente 274 eventos de SLP evaluados por el investigador. El tamaño de la muestra se estima en base a los siguientes supuestos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aproximadamente el 83% de la potencia deseada con el 5% de nivel de significancia bilateral para una prueba de rango logarítmico bilateral</li> <li>2. Índice de riesgo (HR) verdadero supuesto del brazo experimental sobre el de control: 0,7.</li> <li>3. Tasa de abandonos anual asumida del 15%.</li> <li>4. Los 880 pacientes se reclutarán en aproximadamente 21 meses.</li> </ol> <p>Se planifica un análisis interino para determinar la futilidad no vinculante una vez que se observen aproximadamente 100 eventos de SLP evaluados por el investigador. Un HR de &gt; 1,0 se considerará un límite de futilidad no vinculante.</p>

<b>Duración del Estudio (por paciente individual)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Selección: La selección se debe completar dentro de los 21 días para garantizar que el intervalo entre el diagnóstico y el tratamiento sea <math>\leq 28</math> días después del diagnóstico.</li> <li>2. Periodo de tratamiento: 6 ciclos de tratamiento de 21 días. La visita de FdT o la visita de Discontinuación Anticipada del Tratamiento del Estudio se realizarán <math>6 \pm 2</math> semanas después del FdT. El FdT se define como el día 21 del último ciclo de tratamiento que inició el paciente.</li> <li>3. Seguimiento: Después del FdT, los pacientes ingresarán en el período de seguimiento de hasta 60 meses en función de las visitas y un seguimiento extendido cada 6 meses a partir de los contactos telefónicos hasta el cierre del estudio.</li> </ol>
<b>Regiones/ Centros Participantes</b>	En este ensayo participarán aproximadamente 350 centros en las siguientes regiones: América, Europa, Asia - Pacífico y posiblemente otros países.
<b>Productos en Investigación</b>	Los productos en investigación tafasitamab y lenalidomida o placebo de tafasitamab y placebo de lenalidomida se administrarán además de la atención médica estándar (es decir, el tratamiento con R-CHOP en este estudio).
<b>Dosis, Vía de Administración, Tratamiento y Régimen</b>	<p><b>Brazo experimental:</b></p> <p><b>Tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP</b>      El tratamiento consiste en tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP durante seis ciclos de 21 días.</p> <p><b>Dosis de tafasitamab:</b> 12 mg/kg de peso corporal. Cada ciclo de 21 días (ciclos 1 - 6) comprenderá una infusión IV de tafasitamab en los Días 1, 8 y 15.</p> <p><b>Dosis de lenalidomida:</b> Los pacientes se autoadministrarán 25 mg de lenalidomida como dosis inicial per os (por vía oral) una vez al día en los Días 1 - 10 de cada ciclo de 21 días.      En respuesta a la toxicidad, se puede interrumpir temporalmente la dosis de lenalidomida y/o se puede reducir la dosis de a 5 mg por ciclo hasta una dosis mínima de 10 mg y se especificará en la sección de manejo de la toxicidad del protocolo.</p> <p><b>R-CHOP:</b> Rituximab o biosimilar aprobado a nivel local* a <math>375 \text{ mg/m}^2</math>, IV en el Día 1 de cada ciclo de 21 días.      Ciclofosfamida <math>750 \text{ mg/m}^2</math>, IV en el Día 1 del ciclo de 21 días      Doxorrubicina <math>50 \text{ mg/m}^2</math>, IV en el Día 1 del ciclo de 21 días      Vincristina <math>1,4 \text{ mg/m}^2</math> (máx. 2 mg) IV en el Día 1 del ciclo de 21 días</p>

	<p>Prednisona/ prednisolona 100 mg/día, por vía oral, en los Días 1 - 5 de cada ciclo de 21 días</p> <p>*En lo posible, sólo se utilizará un producto de rituximab IV por paciente durante el estudio</p> <p><b>Brazo de control:</b></p> <p><b>Placebo de tafasitamab, placebo de lenalidomida además de R-CHOP</b></p> <p>El tratamiento consiste en placebo de tafasitamab, placebo de lenalidomida además de R-CHOP durante seis ciclos de 21 días.</p> <p><u>Placebo de tafasitamab</u>: solución salina al 0,9% en los Días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días</p> <p><u>Placebo de lenalidomida</u>: en los Días 1 - 10 de cada ciclo de 21 días</p> <p><u>R-CHOP</u>: Rituximab o un biosimilar aprobado a nivel local* a 375 mg/m<sup>2</sup>, IV en el Día 1 de cada ciclo de 21 días.</p> <p>Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>, IV en el Día 1 del ciclo de 21 días  Doxorrubicina 50 mg/m<sup>2</sup>, IV en el Día 1 del ciclo de 21 días  Vincristina 1,4 mg/m<sup>2</sup> (máx. 2 mg) IV, en el Día 1 del ciclo de 21 días  Prednisona/ prednisolona 100 mg/día, por vía oral, en el Día 1 - 5 de cada ciclo de 21 días</p> <p>*En lo posible, sólo se utilizará un producto de rituximab IV por paciente durante el estudio</p>
<b>Medicación Concomitante</b>	<p><u>Tratamiento en fase previa:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Para pacientes que necesitan urgentemente un tratamiento en fase previa antes de iniciar el tratamiento del estudio en el D1C1, el uso de esteroides (por ejemplo, 25 a 100 mg/día de prednisona oral o equivalente) durante un máximo de 7 días con o sin rituximab (375 mg/m<sup>2</sup>) o vincristina (por ejemplo, 1 mg) después de que se hayan realizado las investigaciones tumorales (imágenes, muestras de sangre) para la selección.</li> <li>Las evaluaciones de PET/TC o PET/IRM deben realizarse antes de la administración de corticoesteroides, rituximab o vincristina. Cualquier uso de tratamiento en fase previa se debe documentar y justificar adecuadamente en los datos fuente del paciente y en el formulario de informe de caso en formato electrónico (FRCe).</li> <li>Si se administra rituximab o vincristina como parte del tratamiento en fase previa, se debe omitir el día 1 del ciclo 1.</li> </ol>

	<p>Profilaxis/ premedicación para las reacciones relacionadas con la infusión (RRI): Las infusiones de tafasitamab/ placebo se deben administrar a pacientes bien hidratados después de la premedicación con acetaminofeno oral (por ejemplo, 650 - 1000 mg), un antihistamínico tal como clorhidrato de difenhidramina (50 - 100 mg) y glucocorticosteroides (por ejemplo, 100 mg de prednisona o prednisolona IV o equivalente) 30 - 60 minutos antes de comenzar el ciclo 1. Nota: la dosis de esteroides del Día 1 que forma parte de CHOP (100 mg de prednisona o prednisolona o equivalente, IV o VO) se puede utilizar como un componente de la premedicación antes de la infusión de tafasitamab/ placebo. La premedicación es obligatoria para el primer ciclo (Día 1, Día 8, Día 15). En el caso de los pacientes que no experimentan RRI de Grado <math>\geq</math> 2/ síndrome de liberación de citoquinas (CRS) de Grado <math>\geq</math> 1 a tafasitamab/ placebo durante el primer ciclo, la premedicación será opcional para las infusiones posteriores de anticuerpos/ placebo a criterio del investigador. De lo contrario, la premedicación se debe continuar para las administraciones posteriores</p> <p>Profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV): La profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) es obligatoria para todos los pacientes debido al aumento del riesgo de trombosis en los pacientes tratados con lenalidomida sin profilaxis. Los pacientes deben recibir, por ejemplo, de 81 a 325 mg de aspirina VO al día o una heparina de bajo peso molecular (p. ej., 40 mg de enoxaparina [4.000 UI] una vez al día por inyección subcutánea). Los pacientes con antecedentes de TEV o trombofilia pueden participar si están dispuestos a recibir anticoagulación completa durante el tratamiento. La elección de la profilaxis del TEV queda a criterio del investigador y se debe adaptar al perfil de riesgo/ beneficio individual del paciente, teniendo en cuenta el riesgo trombótico individual, el riesgo de sangrado y la calidad del cumplimiento de la profilaxis del TEV.</p> <p>Profilaxis del SNC planificada previamente: Estudios retrospectivos han sugerido que una profilaxis sistémica basada en metotrexato IV de altas dosis puede asociarse a incidencias menores de recaídas del SNC. En este estudio se debe considerar la profilaxis del SNC planificada previamente con metotrexato IV para pacientes con cualquiera de estos factores de riesgo para enfermedad del SNC:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Puntaje 4-6 del IPI-SNC</li><li>2. Compromiso de 3 sitios extranodales o más independientemente del IPI-SNC</li><li>3. Sitios anatómicos: testicular, renal/suprarrenal, intravascular</li></ol>
--	--

	<p>4. LCB de alto grado con translocaciones de MYC y BCL2 y/o BCL6 y pacientes con LDCBG en etapa 1E de la mama, independientemente del IPI-SNC.</p> <p>Solo se permite la profilaxis del SNC con metotrexato IV si se planificó previamente antes de la aleatorización y solo puede administrarse después del último (sexto) ciclo de tratamiento y después de la evaluación del tumor al FdT mediante PET/ TC o PET/IRM. El esquema sugerido es 2 a 4 ciclos de 3-3,5 g/m<sup>2</sup> de metotrexato por infusión de 2-4 horas cada 2-3 semanas.</p> <p>No se recomienda la profilaxis del SNC con metotrexato intratecal planificada previamente pero puede administrarse una vez por ciclo de tratamiento de acuerdo con la práctica institucional y debe planearse antes de la aleatorización.</p> <p>Radioterapia planificada previamente: Se puede administrar radioterapia local planificada previamente en los sitios iniciales de enfermedad voluminosa o extraganglionar de acuerdo con los lineamientos institucionales. La radioterapia planificada previamente se puede administrar solo después del sexto ciclo de tratamiento y después de la evaluación del tumor de FdT mediante PET/ TC o PET/ IRM, y debe estar claramente documentada en el FRCe.</p> <p>Uso de factores de crecimiento: En este estudio, el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o G-CSF pegilado es obligatorio para profilaxis primaria. La formulación y la duración se ajustarán a la práctica local, pero deberán ser como mínimo de 7 días o hasta la recuperación de los neutrófilos en el caso de los pacientes que reciban la formulación no pegilada.</p> <p>Profilaxis del síndrome de lisis tumoral (SLT): La profilaxis del SLT es obligatoria en todos los pacientes al menos durante el Ciclo 1. Según las pautas institucionales, esto puede incluir una hidratación adecuada (p. ej., por lo menos 1.000 ml de solución salina al 0,9%) y/o agentes hipouricemiantes (por ejemplo, rasburicasa, allopurinol). Se debe realizar el seguimiento estrecho de los pacientes con monitoreo de laboratorio de SLT apropiado (p. ej., creatinina, potasio, fosfatasa, LDH y ácido úrico) según los lineamientos institucionales.</p>
<b>Evaluación(es) de Eficacia</b>	Las evaluaciones de la respuesta a la enfermedad se realizarán de acuerdo con los criterios de respuesta revisados para el linfoma maligno en función de los lineamientos de la Clasificación de Lugano ( <a href="#">Cheson et al., 2014</a> ).
<b>Evaluación(es) de Seguridad</b>	La seguridad y la tolerabilidad de tafasitamab y lenalidomida además de R-CHOP en comparación con R-CHOP se evaluarán mediante informes de eventos adversos (EA) (naturaleza, severidad, frecuencia, causalidad),

	<p>estado funcional, exámenes físicos, signos vitales, electrocardiogramas (ECG) y evaluaciones de laboratorio de seguridad.</p> <p>Los informes de laboratorio y de EA se calificarán en grados de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 5.0 o superior.</p>
<b>Resultados Informados por el Paciente/ QoL</b>	<p>El cuestionario QLQ-C30 de la EORTC se utilizará como una medida de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL). El QLQ-C30 se compone de escalas de varios elementos y medidas de un solo elemento. Estos incluyen 5 escalas funcionales (física, de función, emocional, cognitiva y social), 3 escalas de síntomas (fatiga, náuseas/ vómitos y dolor), 1 escala de estado general de salud/QoL y 6 elementos únicos (disnea, insomnio, pérdida del apetito, estreñimiento, diarrea y dificultades financieras). Cada una de las escalas de varios elementos incluye un conjunto diferente de elementos; ningún elemento aparece en más de una escala.</p> <p>El cuestionario EuroQoL de 5 Dimensiones, Versión de Cinco Niveles (EQ-5D-5L) es una medida estandarizada del estado de salud desarrollada por el Grupo EuroQol con el fin de proporcionar una medida de salud simple y genérica para la evaluación clínica y económica (<a href="#">EuroQol Group, 1990</a>). El cuestionario EQ-5D-5L comprende un sistema descriptivo y una escala análoga visual (EVA), y contiene 5 preguntas (movilidad, cuidado personal, actividades habituales, dolor/malestar y ansiedad/ depresión).</p> <p>La subescala Evaluación Funcional de la Terapia contra el Cáncer para Pacientes con Linfoma (FACT-Lym) de 15 elementos se desarrolló para evaluar la HRQoL en pacientes con LNH. La subescala FACT-Lym permitirá evaluar las diferencias entre los brazos de tratamiento con respecto a los síntomas B y los cambios en la HRQoL provocados por el empeoramiento o el alivio de los síntomas y la toxicidad del tratamiento. El rango de la subescala es de 0 - 60, y una puntuación más alta refleja una mejor HRQoL.</p>
<b>Farmacocinética</b>	<p>El perfil de farmacocinética de tafasitamab se investigará durante el transcurso del estudio. Las muestras de PK para tafasitamab se obtendrán como se describe en el Cronograma de Evaluaciones y se analizarán en un laboratorio central.</p>
<b>Evaluaciones de inmunogenicidad</b>	<p>La inmunogenicidad potencial de tafasitamab se investigará durante el transcurso del estudio. Las muestras para medir los anticuerpos contra tafasitamab se obtendrán como se describe en el Cronograma de Evaluaciones y se analizarán en un laboratorio central.</p>
<b>IDMC</b>	<p>El Comité de Monitoreo de Datos Independiente (IDMC) se reunirá para revisar los datos de la siguiente manera:</p>

	<p>1. El IDMC se reunirá después de completar la fase introductoria de seguridad – después de que el paciente 40° aleatorizado complete el primer ciclo de tratamiento (21 días) o se de la discontinuación prematura del tratamiento del estudio. Todos los datos de seguridad recogidos hasta este punto temporal serán revisados por el IDMC. En el análisis interino de futilidad no vinculante basado en los datos de eficacia y de seguridad, por grupos de tratamiento, planificado en 100 eventos de SLP según lo evaluado por el investigador.</p> <p>2. Además, el IDMC se reunirá aproximadamente cada 6 meses hasta que todos los pacientes aleatorizados hayan completado o discontinuado en forma anticipada el tratamiento del estudio.</p> <p>3. El IDMC revisará los datos de seguridad y brindar orientación para el monitoreo de la seguridad al equipo del ensayo clínico. Las reuniones del IDMC se pueden posponer debido a la falta de datos relevantes para su revisión.</p> <p>4. Además, tanto el patrocinador como el IDMC pueden solicitar reuniones <i>ad hoc</i> por cualquier motivo.</p> <p>La revisión de seguridad del IDMC se centrará en las muertes, las discontinuaciones del tratamiento, los eventos adversos serios, los eventos de Grado <math>\geq 3</math> y los eventos adversos de interés especial. Para obtener más información sobre los detalles de los análisis, por favor, refiérase al plan de análisis estadístico (SAP). Los detalles sobre la constitución, las responsabilidades, las autoridades y los procedimientos del IDMC se proporcionarán en un estatuto del IDMC por separado.</p> <p>Después de cada reunión, el IDMC recomendará al patrocinador si el estudio debe continuar de acuerdo con el protocolo o puede sugerir cambios en el protocolo en función del resultado de la revisión de datos.</p>
<b>Análisis de los Datos</b>	<p><u>Conjuntos de análisis</u></p> <p><b>El conjunto de análisis completo (FAS):</b> Todos los pacientes aleatorizados al brazo experimental o al brazo de control.</p> <p><b>El conjunto por protocolo (PPS):</b> Todos los pacientes que recibieron por lo menos una dosis de tafasitamab o lenalidomida y R-CHOP y que no presentan ninguna desviación mayor relevante al protocolo. Las desviaciones mayores al protocolo que llevarán a la exclusión del PPS se decidirán antes del cierre de la base de datos</p> <p><b>El conjunto de análisis de seguridad (SAF):</b> Todos los pacientes que recibieron por lo menos una dosis del tratamiento del estudio. Los pacientes se analizarán de acuerdo con el tratamiento del estudio que realmente recibieron.</p>

	<p><b>El conjunto de análisis de PK (PKS):</b> Todos los pacientes tratados con tafasitamab con por lo menos una concentración sérica cuantificable de tafasitamab.</p> <p><b>El conjunto de análisis de inmunogenicidad (IAS):</b> Todos los pacientes en el FAS tratados con tafasitamab y que tengan por lo menos una evaluación de anticuerpos contra tafasitamab.</p> <p><b>Puntos temporales de análisis</b></p> <p>Los siguientes análisis están planificados previamente:</p> <p><b>Análisis de Preinclusión de Seguridad:</b> Consulte la Sección sobre el IDMC que figura anteriormente.</p> <p><b>Análisis interino:</b> Se planifica un análisis interino del IDMC para determinar la futilidad no vinculante después de que se observen aproximadamente 100 eventos de SLP evaluados por el investigador en el FAS.</p> <p><b>Análisis primario:</b> Si el estudio no se detiene por futilidad, el análisis primario se planifica después de que se observen aproximadamente 274 eventos de SLP evaluados por el investigador en el FAS. Todos los criterios de valoración primarios y secundarios clave se probarán formalmente durante este análisis.</p> <p><b>Análisis final:</b> El análisis final se realizará aproximadamente 36 meses después de que el último paciente haya completado el período de tratamiento del estudio.</p> <p>Se pueden realizar análisis de seguimiento adicionales para los criterios de valoración de seguridad o de eficacia si es necesario.</p> <p><b>Análisis del criterio de valoración primario:</b></p> <p>La hipótesis estadística a probar es:</p> $H_0: S_{CON}(t) = S_{TRT}(t) \quad \text{vs.} \quad H_1: S_{CON}(t) \neq S_{TRT}(t)$ <p><math>S_{CON}(t)</math> es la función de distribución de supervivencia del tratamiento de control (es decir, R-CHOP) y <math>S_{TRT}(t)</math> es la función de distribución de supervivencia del tratamiento experimental (es decir, R-CHOP + tafasitamab + lenalidomida).</p> <p>La base estadística para una afirmación de eficacia se evaluará mediante una prueba de rango logarítmico estratificado para la SLP evaluada por</p>
--	---

	<p>el investigador, mientras se mantiene la tasa de error de tipo I en el nivel bilateral del 5%.</p> <p>Se utilizará una regresión de Cox estratificada para estimar el HR, junto con el IC del 95% bilateral, utilizando el mismo factor de estratificación mencionado anteriormente.</p> <p><b>Análisis de respaldo:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se realizará una prueba de rango logarítmico no estratificado y se calculará un HR a partir de un modelo de regresión de Cox no estratificado con solo el tratamiento en el modelo.</li> <li>2. El análisis primario se realizará en el PPS.</li> </ol> <p><b>Análisis de criterios de valoración secundarios:</b></p> <p>Si se cumple el criterio de valoración primario, cada criterio de valoración secundario clave se probará mediante una prueba de rango logarítmico estratificado que mantiene la tasa de error de tipo I en el nivel bilateral del 5% de acuerdo con la jerarquía descripta en la siguiente lista:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SLE por el investigador</li> <li>2. SG</li> </ol> <p>En cada rechazo exitoso de la hipótesis nula (<math>H_0</math>) a favor del brazo experimental, la prueba debe continuar hasta el siguiente criterio de valoración en la jerarquía. Si la <math>H_0</math> no se puede rechazar en algún punto de la jerarquía, entonces la prueba no procederá al siguiente criterio de valoración de la jerarquía.</p> <p>La prueba de la hipótesis para la SG se realizará en el análisis primario y al final del seguimiento de la supervivencia. Se aplicará una función de gasto alfa para mantener el nivel de significancia del 5%.</p> <p>En el momento del análisis primario, se informarán las estimaciones de todos los criterios de valoración secundarios, pero las pruebas formales de la hipótesis se realizarán solo para los criterios de valoración secundarios clave.</p>
<b>Análisis Interino</b>	El IDMC revisará un análisis interino no vinculante de futilidad, una vez que se observen aproximadamente 100 eventos de SLP evaluados por el investigador. Un estadístico independiente generará datos agregados de eficacia y seguridad para el IDMC que no se compartirán con el equipo del estudio del patrocinador. El IDMC puede recomendar que el estudio se detenga por futilidad si el HR de la SLP observada del brazo experimental sobre el brazo de control es $> 1,0$ . En este análisis interino, el IDMC no puede recomendar una detención anticipada por eficacia. El HR para el análisis interino se calculará utilizando un modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado con el tratamiento como covariante.

<b>Final del Estudio</b>	El final del estudio se producirá después de que el último paciente haya completado un mínimo de 3 años de seguimiento posterior al tratamiento. Se espera que esto se produzca aproximadamente 5 años después de que se enrole el primer paciente.
--------------------------	---

## 2 TABLA DE CONTENIDOS

<b>HISTORIAL DEL PROTOCOLO .....</b>	<b>3</b>
<b>FUNDAMENTO DEL CAMBIO .....</b>	<b>3</b>
<b>Cambios entre la versión del protocolo 2.0 (aplicable al resto del mundo) y la versión 4.0 .....</b>	<b>3</b>
<b>Cambios entre la versión del protocolo 2.0-VHP1 (aplicables a los países VHP europeos) y la versión 4.0.....</b>	<b>4</b>
<b>Cambios entre la versión del protocolo 2.0-US2 (aplicable a los EE. UU.) y la versión 4.0 .....</b>	<b>6</b>
<b>FIRMAS .....</b>	<b>8</b>
<b>Firmas del Patrocinador .....</b>	<b>8</b>
<b>Firma del Investigador Principal .....</b>	<b>9</b>
<b>1 SINOPSIS.....</b>	<b>11</b>
<b>2 TABLA DE CONTENIDOS .....</b>	<b>33</b>
<b>3 LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS.....</b>	<b>40</b>
<b>4 ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD.....</b>	<b>46</b>
<b>4.1 Linfoma Difuso de Células B Grandes .....</b>	<b>46</b>
<b>4.2 Panorama del Tratamiento Actual del LDCBG .....</b>	<b>47</b>
4.2.1 LDCBG de Primera Línea .....	47
4.2.2 Estudios Recientes de Fase II/ III en el LDCBG de Primera Línea .....	47
<b>5 TAFASITAMAB.....</b>	<b>52</b>
<b>5.1 Desarrollo Clínico de Tafasitamab .....</b>	<b>53</b>
5.1.1 Fundamento para Combinar el Tratamiento con Tafasitamab + Lenalidomida .....	53
5.1.2 Descripción General del Programa de Desarrollo Clínico de Tafasitamab .....	55
5.1.3 Estudio MOR208C203 (L-MIND) .....	56
5.1.4 Fundamento del Desarrollo de Tafasitamab Más Lenalidomida para el Tratamiento de Primera Línea del LDCBG.....	58
5.1.5 MOR208C107 (First-MIND) .....	59
<b>6 SEGURIDAD DE TAFASAMAB .....</b>	<b>64</b>
<b>7 OBJETIVOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO .....</b>	<b>64</b>
<b>8 DISEÑO DEL ESTUDIO CLÍNICO .....</b>	<b>67</b>
<b>8.1 Descripción General del Estudio y Plan de Investigación .....</b>	<b>67</b>
8.1.1 Análisis Planificados del Estudio y Final del Estudio.....	69
8.1.2 Plan de Seguridad.....	70
8.1.3 Comité de Seguimiento de Datos Independiente.....	70
8.1.4 Comité de Revisión Independiente Enmascarado .....	71

<b>8.2 Duración del Ensayo Clínico .....</b>	<b>72</b>
8.2.1 Período de Selección .....	72
8.2.2 Período de Tratamiento del Estudio .....	73
8.2.3 Período de Seguimiento.....	74
8.2.4 Perdido Durante el Seguimiento.....	74
<b>8.3 Fundamento de la Dosificación .....</b>	<b>74</b>
8.3.1 Tafasitamab .....	74
8.3.2 Lenalidomida.....	75
8.3.3 R-CHOP .....	76
<b>8.4 Riesgos y Beneficios para los Pacientes y COVID-19 .....</b>	<b>76</b>
8.4.1 Riesgos y Beneficios para los Pacientes.....	76
8.4.2 COVID-19 .....	77
<b>9 SELECCIÓN Y RETIRO DE PACIENTES .....</b>	<b>78</b>
<b>9.1 Criterios de Inclusión.....</b>	<b>79</b>
<b>9.2 Criterios de Exclusión.....</b>	<b>82</b>
<b>9.3 Restricciones .....</b>	<b>84</b>
9.3.1 Restricciones Aplicables en todos los Países excepto en los EE. UU.:.....	84
9.3.2 Restricciones Aplicables en los EE. UU.: .....	85
<b>9.4 Criterios de Retiro y Terminación.....</b>	<b>86</b>
9.4.1 Discontinuación del Tratamiento del Estudio únicamente .....	86
9.4.2 Discontinuación de la Participación en el Estudio .....	86
9.4.3 Terminación del Ensayo Clínico o del Centro del Ensayo Clínico .....	87
<b>9.5 Tratamiento de los Pacientes.....</b>	<b>87</b>
<b>9.6 Tratamiento en Fase Previa .....</b>	<b>87</b>
<b>9.7 Fase de Tratamiento del Estudio .....</b>	<b>87</b>
9.7.1 Premedicación para las Infusiones de Tafasitamab/ Placebo - Profilaxis de la RRI .....	88
9.7.2 Premedicación para Infusiones de Tafasitamab/Placebo y Rituximab después de una Reacción Alérgica o Hipersensibilidad de Grado 2 .....	88
9.7.3 Brazo experimental: Tafasitamab más Lenalidomida Además de R-CHOP .....	88
9.7.4 Brazo de Control: Placebo de Tafasitamab y Placebo de Lenalidomida Además de R-CHOP .....	89
9.7.5 Esquema de Administración de los Medicamentos del Estudio.....	89
<b>9.8 Producto(s) Medicinal(es) en Investigación .....</b>	<b>90</b>
9.8.1 Tafasitamab/Placebo .....	90
9.8.2 Lenalidomida/ Placebo .....	92
<b>9.9 R-CHOP como Atención Médica Estándar .....</b>	<b>92</b>
9.9.1 Administración de R-CHOP.....	92

<b>9.10</b>	<b>Enmascaramiento.....</b>	<b>93</b>
<b>9.11</b>	<b>Métodos para desenmascarar el estudio .....</b>	<b>93</b>
<b>9.12</b>	<b>Medicación Concomitante .....</b>	<b>94</b>
9.12.1	Medicación Previa y Concomitante.....	94
9.12.2	G-CSF.....	94
9.12.3	Profilaxis del Tromboembolismo Venoso.....	95
9.12.4	Profilaxis de la Reactivación de la Hepatitis B .....	95
9.12.5	Profilaxis Antiinfecciosa .....	95
9.12.6	Profilaxis del Síndrome de Lisis Tumoral.....	95
9.12.7	Profilaxis del SNC Planificada Previamente .....	96
9.12.8	Radioterapia Planificada Previamente.....	96
<b>9.13</b>	<b>Medicación Prohibida .....</b>	<b>96</b>
9.13.1	Terapias Contra el Cáncer .....	96
9.13.2	Vacunas Vivas.....	97
<b>9.14</b>	<b>Cumplimiento del Tratamiento y Contabilidad del Producto .....</b>	<b>97</b>
<b>10</b>	<b>MODIFICACIONES DE LA DOSIS RECOMENDADA, INTERRUPCIONES DEL MEDICAMENTO Y LINEAMIENTOS DE DISCONTINUACIÓN .....</b>	<b>98</b>
<b>10.1</b>	<b>Modificaciones de la Dosis de Tafasitamab/ Placebo, Interrupciones y Discontinuación del Medicamento .....</b>	<b>98</b>
10.1.1	Manejo de las RRI de Tafasitamab/ Placebo y el Síndrome de Liberación de Citoquinas.....	98
10.1.2	Intervenciones para las RRI de Grado 2, CRS de Grado 1.....	99
10.1.3	RRI de Grado 3, CRS de Grado 2 .....	99
10.1.4	RRI de Grado 4, CRS de Grado 3, CRS de Grado 4 .....	100
<b>10.2</b>	<b>Modificaciones de la Dosis de Lenalidomida/ Placebo, Interrupciones y Discontinuación del Medicamento .....</b>	<b>100</b>
<b>10.3</b>	<b>Modificaciones e Interrupciones y Discontinuación de la Dosis de Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona/ Prednisolona .....</b>	<b>101</b>
<b>10.4</b>	<b>Criterios para Iniciar el Siguiente Ciclo de Tratamiento (Día 1 de los Ciclos 2 - 6) .....</b>	<b>101</b>
<b>10.5</b>	<b>Modificaciones, Interrupciones y Discontinuación de la Dosis de los Medicamentos en Caso de Toxicidad Hematológica (Día 2 - 21 de cada Ciclo)..</b>	<b>102</b>
<b>10.6</b>	<b>Modificaciones de la Dosis, Interrupciones del Medicamento y Discontinuación en Caso de Toxicidad No Hematológica* .....</b>	<b>105</b>
<b>10.7</b>	<b>Tratamiento de la Sobredosis de Tafasitamab/ Placebo y Lenalidomida/ Placebo.....</b>	<b>109</b>
<b>11</b>	<b>FINAL DEL TRATAMIENTO DEL ENSAYO CLÍNICO .....</b>	<b>109</b>
<b>12</b>	<b>PROCEDIMIENTOS DEL ENSAYO CLÍNICO .....</b>	<b>109</b>
<b>12.1</b>	<b>Numeración de los Pacientes .....</b>	<b>110</b>

<b>12.2 Asignación de los Pacientes a los Grupos de Tratamiento/ Aleatorización .....</b>	<b>110</b>
<b>12.3 Datos Demográficos/ Antecedentes Médicos Relevantes y Afecciones Médicas Actuales/ Estadio Basal y Clasificación de Pronóstico.....</b>	<b>110</b>
<b>12.4 Biopsia de Diagnóstico de Linfoma y Revisión de Patología Central.....</b>	<b>111</b>
<b>12.5 Evaluación de la Médula Ósea .....</b>	<b>112</b>
<b>12.6 Evaluación de las Imágenes Radiológicas .....</b>	<b>112</b>
<b>12.7 Signos Vitales.....</b>	<b>113</b>
<b>12.8 Electrocardiogramas, Ecocardiogramas o Exploraciones Cardíacas por MUGA .....</b>	<b>113</b>
<b>12.9 Examen Físico.....</b>	<b>114</b>
<b>12.10 Medición del Peso Corporal .....</b>	<b>114</b>
<b>12.11 Síntomas B, Estado Funcional del ECOG.....</b>	<b>114</b>
<b>12.12 Serología Viral .....</b>	<b>114</b>
<b>12.13 Prueba de Embarazo.....</b>	<b>115</b>
<b>12.14 Pruebas de Laboratorio Local .....</b>	<b>116</b>
<b>12.15 Inmunogenicidad (Anticuerpos Contra Tafasitamab) .....</b>	<b>116</b>
<b>12.16 Farmacocinética .....</b>	<b>117</b>
<b>12.17 Farmacodinamia.....</b>	<b>117</b>
<b>12.18 Biomarcadores Exploratorios .....</b>	<b>117</b>
<b>12.19 Resultados Informados por el Paciente .....</b>	<b>118</b>
<b>12.20 Utilización de Recursos Médicos.....</b>	<b>120</b>
<b>13 CRONOGRAMA DE EVALUACIONES.....</b>	<b>121</b>
<b>14 EVALUACIÓN DE EFICACIA Y SEGURIDAD.....</b>	<b>130</b>
<b>14.1 Evaluaciones de Eficacia.....</b>	<b>130</b>
<b>14.2 Evaluaciones de Seguridad.....</b>	<b>130</b>
14.2.1 Pruebas de Laboratorio de Seguridad y Hematología Locales.....	130
14.2.2 Monitoreo de Seguridad .....	131
14.2.3 Definición de EA, EAS, AESI y TEAE .....	132
14.2.4 Presentación de Informes de EA, EAS y AESI .....	134
14.2.5 Embarazo.....	135
<b>15 MANEJO DE DATOS Y GARANTÍA DE LA CALIDAD .....</b>	<b>135</b>
<b>15.1 Llenado y Firma de los Formularios de Reporte de Caso .....</b>	<b>135</b>
<b>15.2 Monitoreo Clínico.....</b>	<b>135</b>
<b>15.3 Auditoría e Inspección .....</b>	<b>136</b>
<b>15.4 Manejo de Datos Clínicos .....</b>	<b>136</b>
<b>15.5 Archivo .....</b>	<b>136</b>
<b>16 MÉTODOS ESTADÍSTICOS Y ANÁLISIS PLANIFICADO .....</b>	<b>136</b>
<b>16.1 Puntos Temporales de Análisis .....</b>	<b>136</b>
<b>16.2 Poblaciones de Análisis .....</b>	<b>137</b>
<b>16.3 Aleatorización y Factores de Estratificación .....</b>	<b>138</b>

<b>16.4 Consideraciones Estadísticas Generales.....</b>	<b>138</b>
<b>16.5 Disposición de los Pacientes.....</b>	<b>138</b>
<b>16.6 Características Basales Demográficas y de la Enfermedad .....</b>	<b>139</b>
<b>16.7 Medicamento del Estudio, Tratamiento del Estudio, Medicaciones Concomitantes y Otros Tratamientos Contra el Linfoma.....</b>	<b>139</b>
16.7.1 Medicamento del Estudio y Tratamiento del Estudio .....	139
16.7.2 Terapias Concomitantes .....	140
16.7.3 Tratamiento Nuevo Contra el Linfoma .....	140
<b>16.8 Análisis Interino .....</b>	<b>140</b>
<b>16.9 Determinación del Tamaño de la Muestra.....</b>	<b>141</b>
<b>16.10 Nivel de Significancia .....</b>	<b>147</b>
<b>16.11 Procedimientos para los Datos Faltantes, No Utilizados y Espurios .....</b>	<b>147</b>
<b>16.12 Reglas para Excluir a los Pacientes del Análisis .....</b>	<b>147</b>
<b>16.13 Análisis de Eficacia.....</b>	<b>147</b>
16.13.1 Estrategia de Prueba de los Criterios de Valoración Primario y Secundarios Clave.....	147
16.13.2 Criterio de Valoración Primario .....	148
16.13.3 Criterios de Valoración Secundarios.....	149
16.13.4 Criterios de Valoración Exploratorios.....	153
16.13.5 Análisis de Subgrupos para los Criterios de Valoración de Eficacia .....	155
16.13.6 Análisis del Tiempo hasta los Criterios de Valoración del Evento .....	156
16.13.7 Análisis de los Criterios de Valoración Binarios .....	157
16.13.8 Análisis del Criterio de Valoración Binario basado en Kaplan-Meier .....	158
16.13.9 Análisis de los Criterios de Valoración Continuos.....	158
<b>16.14 Análisis de Farmacocinética .....</b>	<b>158</b>
<b>16.15 Análisis de Inmunogenicidad .....</b>	<b>159</b>
<b>16.16 Análisis de Seguridad.....</b>	<b>159</b>
16.16.1 Análisis de Eventos Adversos .....	160
16.16.2 Consideraciones Generales para los Datos de Laboratorio, de los Signos Vitales y de los ECG .....	161
16.16.3 Evaluación de Laboratorio Clínico.....	162
<b>17 REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS ESPECIALES .....</b>	<b>163</b>
<b>17.1 Consideraciones Regulatorias y Éticas.....</b>	<b>163</b>
<b>17.2 Responsabilidades del Investigador.....</b>	<b>163</b>
17.2.1 Responsabilidades Generales .....	163
17.2.2 Consentimiento Informado del Paciente .....	163
17.2.3 Acceso Directo a los Datos/ Documentos Fuente .....	164
17.2.4 Confidencialidad con Respecto a los Pacientes del Ensayo Clínico .....	164
17.2.5 Divulgación de Información Financiera.....	164

<b>18 PUBLICACIÓN DEL PROTOCOLO DEL ENSAYO Y DE LOS RESULTADOS.....</b>	<b>164</b>
<b>19 POLÍTICA DE PUBLICACIÓN .....</b>	<b>165</b>
<b>20 REFERENCIAS .....</b>	<b>166</b>
<b>21 APÉNDICES .....</b>	<b>171</b>
<b>21.1 Apéndice A: Cálculo de la Depuración de Creatinina Mediante el Uso de la Fórmula de Cockcroft-Gault.....</b>	<b>171</b>
<b>21.2 Apéndice B (Solo Aplicable en los EE. UU.): Definición de Métodos Anticonceptivos Altamente Eficaces, Efectivos e Inaceptables y Abstinencia Verdadera .....</b>	<b>172</b>
<b>21.3 Apéndice C: Mujeres con capacidad de concebir<sup>1</sup> .....</b>	<b>173</b>
<b>21.4 Apéndice D: Índice de Pronóstico Internacional y Clasificación de Estadificación de Ann Arbor.....</b>	<b>174</b>
<b>21.5 Apéndice E: Escala del Estado Funcional del ECOG .....</b>	<b>176</b>
<b>21.6 Apéndice F: Criterios de Respuesta de Lugano para el Linfoma Maligno (Cheson et al., 2014) .....</b>	<b>177</b>
<b>21.7 Apéndice G: EORTC-QLQ .....</b>	<b>181</b>
<b>21.8 Apéndice H: Cuestionario EuroQoL de 5 Dimensiones, Versión de Cinco Niveles (EQ-5D-5L) .....</b>	<b>184</b>
<b>21.9 Apéndice I: Evaluación Funcional de la Terapia para el Cáncer – Subescala para el Linfoma (FACT-Lym) .....</b>	<b>186</b>

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1: Ensayos de Fase II/ III Seleccionados en Curso o Recientemente Informados de Primera Línea en Pacientes con LDCBG .....</b>	<b>48</b>
<b>Tabla 2: Resultados de Eficacia en el L-MIND .....</b>	<b>57</b>
<b>Tabla 3: Reacciones Adversas (<math>\geq 10\%</math>) en Pacientes con LDCBG R/R Que Recibieron Tafasitamab (MONJUVI<sup>®</sup>) en el L-MIND .....</b>	<b>57</b>
<b>Tabla 4: TEAE por término preferido – Incidencia <math>\geq 10\%</math> (todos los grados) .....</b>	<b>62</b>
<b>Tabla 5: TEAE por término preferido – Grado 3 del CTCAE o mayor – Incidencia <math>\geq 5\%</math> .....</b>	<b>63</b>
<b>Tabla 6: Objetivos y Criterios de Valoración.....</b>	<b>65</b>
<b>Tabla 7: Tratamiento con Tafasitamab más Lenalidomida Además de R-CHOP*.....</b>	<b>88</b>
<b>Tabla 8: Tratamiento con Placebo de Tafasitamab y Placebo de Lenalidomida Además de R-CHOP*.....</b>	<b>89</b>
<b>Tabla 9: Definición de RRI y CRS por los CTCAE del NCI Versión 5.0: RRI y CRS.....</b>	<b>98</b>
<b>Tabla 10: Lineamientos de Modificación de la Dosis de Lenalidomida/ Placebo.....</b>	<b>100</b>
<b>Tabla 11: Modificaciones e Interrupciones y Discontinuación de la Dosis de los Medicamentos en Caso de Toxicidades Hematológicas Específicas*.....</b>	<b>103</b>
<b>Tabla 12: Modificaciones de la Dosis, Interrupciones y Discontinuación del Medicamento en Caso de Toxicidad No Hematológica Específica .....</b>	<b>105</b>

<b>Tabla 13: Cronograma de Evaluaciones – Período de Selección y Tratamiento.....</b>	<b>121</b>
<b>Tabla 14: Cronograma de Evaluaciones – Período de Seguimiento Despues del Tratamiento ..</b>	<b>127</b>
<b>Tabla 15: Descripción General de la Determinación del Tamaño de la Muestra para el Criterio de Valoración Primario .....</b>	<b>143</b>
<b>Tabla 16: Determinación del Tamaño de la Muestra para la SLE según el Investigador .....</b>	<b>145</b>
<b>Tabla 17: Determinación del Tamaño de la Muestra para la Supervivencia Global.....</b>	<b>146</b>
<b>Tabla 18: Criterios de Valoración Secundarios Clave.....</b>	<b>150</b>
<b>Tabla 19: Otros Criterios de Valoración Secundarios .....</b>	<b>151</b>
<b>Tabla 20: Descripción General de los Criterios de Valoración Exploratorios .....</b>	<b>153</b>
<b>Tabla 21: Descripción General del Análisis de Subgrupos de los Criterios de Valoración de Eficacia.....</b>	<b>156</b>

## **LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1: SLP (gráfico de Kaplan-Meier) en el Estudio ROBUST (Intención de Tratar) .....</b>	<b>50</b>
<b>Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier de la SLP para el Estudio ROBUST (IPI <math>\geq 3</math>).....</b>	<b>51</b>
<b>Figura 3: Expresión de CD19 y CD20 durante el Desarrollo de Células B.....</b>	<b>52</b>
<b>Figura 4: Modo de Acción Complementario de Tafasitamab y Lenalidomida .....</b>	<b>55</b>
<b>Figura 5: Diseño del Estudio First-MIND.....</b>	<b>60</b>
<b>Figura 6: Diseño General del estudio .....</b>	<b>68</b>
<b>Figura 7: Esquema del Estudio .....</b>	<b>73</b>
<b>Figura 8: Esquema de Administración de Tafasitamab/ Placebo más Lenalidomida/ Placebo Además de R-CHOP.....</b>	<b>90</b>

### 3 LISTA DE ABREVIATURAS Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS

aaIPI	Índice de pronóstico internacional ajustado por la edad ( <i>Age-adjusted international prognostic index</i> )
ABC	Célula B activada ( <i>Activated B-cell</i> )
ADCC	Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos ( <i>Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity</i> )
ADCP	Fagocitosis celular dependiente de anticuerpos ( <i>Antibody-dependent cellular phagocytosis</i> )
EA	Evento adverso
AESI	Evento adverso de interés especial ( <i>Adverse event of special interest</i> )
ALK	Quinasa del linfoma anaplásico ( <i>Anaplastic lymphoma kinase</i> )
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
ALP	Fosfatasa alcalina ( <i>Alkaline phosphatase</i> )
ALT	Alanina aminotransferasa ( <i>Alanine aminotransferase</i> )
ANC	Recuento absoluto de neutrófilos ( <i>Absolute neutrophil count</i> )
ASCT	Trasplante autólogo de células madre ( <i>Autologous stem cell transplantation</i> )
AST	Aspartato aminotransferasa ( <i>Aspartate aminotransferase</i> )
ATC	Clasificación química terapéutica anatómica ( <i>Anatomical therapeutic chemical classification</i> )
LCB	Linfoma de células B
BIRC	Comité de revisión independiente enmascarado ( <i>Blinded independent review committee</i> )
BOR	Mejor supervivencia global ( <i>Best overall survival</i> )
CDC	Citotoxicidad dependiente del complemento ( <i>Complement-dependent cytotoxicity</i> )
CHOP	Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona
IC	Intervalo de confianza
LLC	Leucemia linfocítica crónica
Cmáx	Concentración máxima
SNC	Sistema nervioso central
COO	Celda de origen
RC	Respuesta completa
FRC	Formulario de reporte de caso
CRO	Organización de investigación por contrato ( <i>Contract research organization</i> )
CRS	Síndrome de liberación de citoquinas ( <i>Cytokine release syndrome</i> )
TC	Tomografía computada
CTCAE	Criterios de terminología común para eventos adversos ( <i>Common terminology criteria for adverse events</i> )
CV	Coeficiente de variación

DA-EPOCH-R	Etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina y rituximab con ajuste por la dosis ( <i>Dose-adjusted etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin and rituximab</i> )
ADNtc	ADN tumoral circulante
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
LDCBG	Linfoma difuso de células B grandes
ADN	Ácido desoxirribonucleico
DoCR	Duración de la respuesta completa ( <i>Duration of complete response</i> )
DP	Medicamento ( <i>Drug product</i> )
DSMB	Comité de monitoreo de datos y seguridad ( <i>Data and safety monitoring board</i> )
DSUR	Informe actualizado de seguridad del desarrollo ( <i>Drug safety update report</i> )
DTI	Diagnóstico al intervalo de tratamiento ( <i>Diagnosis to treatment interval</i> )
ECG	Electrocardiograma
ECOG	Grupo de Oncología Cooperativo del Este ( <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> )
FRCe	Formulario de informe de caso en formato electrónico
CED	Captura electrónica de datos
ELE	Supervivencia libre de eventos
EMA	Agencia Europea de Medicamentos ( <i>European Medicines Agency</i> )
EORTC	Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer ( <i>European Organisation for the Research and Treatment of Cancer</i> )
FdT	Final del Tratamiento
ER	Exposición-respuesta
ETD	Discontinuación Anticipada del Tratamiento ( <i>Early Treatment Discontinuation</i> )
UE	Unión Europea
FACT-Lym	Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer para Pacientes con Linfoma ( <i>Functional Assessment of Cancer Therapy for Patients with Lymphoma</i> )
FAS	Conjunto de análisis completo
Fc	Fragmento cristalizable ( <i>Fragment crystallizable</i> )
FCBP	Mujeres con capacidad de concebir ( <i>Females of childbearing potential</i> )
FcγR	Receptor gamma del FC ( <i>Fc gamma receptor</i> )
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos ( <i>Food and Drug Administration</i> )
LF	Linfoma folicular
FPFV	Primera visita del primer paciente ( <i>First patient's first visit</i> )
GCB	Célula B del centro germinal ( <i>Germinal center B-cell</i> )
G-CHOP	Obinutuzumab - CHOP
BPC	Buenas prácticas clínicas
G-CSF	Factor estimulante de colonias de granulocitos ( <i>Granulocyte colony-stimulating factor</i> )

GELA	Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte
GEP	Perfiles de expresión genética ( <i>Gene expression profiling</i> )
GI	Gastrointestinal
H <sub>0</sub>	Hipótesis nula ( <i>Null hypothesis</i> )
H <sub>1</sub>	Hipótesis alternativa ( <i>Alternative hypothesis</i> )
HBcAb	Anticuerpo nuclear de la hepatitis B ( <i>Hepatitis B core antibody</i> )
HBsAb	Anticuerpo de superficie de la hepatitis B ( <i>Hepatitis B surface antibody</i> )
HBsAg	Antígeno de superficie de la hepatitis B ( <i>Hepatitis B surface antigen</i> )
VHB	Virus de la hepatitis B
HCL	Leucemia de células vellosas ( <i>Hairy cell leukemia</i> )
VHC	Virus de la hepatitis C
HDC	Quimioterapia de dosis alta ( <i>High dose chemotherapy</i> )
HGBL	Linfoma de células B de alto grado (Linfoma de doble o triple impacto) ( <i>High-grade B-cell lymphoma (Double- or triple-hit lymphoma)</i> )
HHV8	Virus del herpes humano 8 ( <i>Human herpes virus 8</i> )
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
HR	Índice de riesgo ( <i>Hazard ratio</i> )
HRQoL	Calidad de vida relacionada con la salud ( <i>Health-related quality of life</i> )
HTLV-1	Virus linfotrófico T humano 1 ( <i>Human T lymphotrophic 1 virus</i> )
Hyper CVAD	Dos combinaciones de medicamentos: Ciclo A, ciclofosfamida, vinristina, doxorrubicina y dexametasona (CVAD) seguido del Ciclo B, metotrexato y citarabina ( <i>Two combinations of drugs: Course A, cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and dexamethasone (CVAD) followed by Course B, methotrexate and cytarabine</i> )
IAS	Conjunto de análisis de immunogenicidad ( <i>Immunogenicity analysis set</i> )
IB	Manual del Investigador ( <i>Investigator's Brochure</i> )
FCI	Formulario de consentimiento informado
ICH	Consejo Internacional de Armonización ( <i>International council for harmonization</i> )
BPC de ICH	Lineamientos Tripartitos Armonizadas del ICH para las buenas prácticas clínicas ( <i>ICH-Harmonized Tripartite guidelines for good clinical practice</i> )
IDMC	Comité de Monitoreo de Datos Independiente ( <i>Independent Data Monitoring Committee</i> )
iDSMB	Comité de monitoreo de datos de seguridad independiente ( <i>Independent data safety monitoring board</i> )
CEI	Comité de ética independiente
IgA	Inmunoglobulina A
IgG	Inmunoglobulina G
IgM	Inmunoglobulina M
IHC	Inmunohistoquímica ( <i>Immunohistochemistry</i> )
IMiDs	Medicamentos inmunomoduladores ( <i>Immunomodulatory drugs</i> )

IMP	Producto medicinal en investigación ( <i>Investigational medicinal product</i> )
IND	Nuevo medicamento en investigación ( <i>Investigational new drug</i> )
INR	Razón normalizada internacional ( <i>International normalized ratio</i> )
INV	Investigador
IPI	Índice de pronóstico internacional ( <i>International prognostic index</i> )
CRI	Comité de revisión institucional
CRI	Comité de revisión independiente
RRI	Reacción relacionada con la infusión
IRT	Tecnología de Respuesta Interactiva ( <i>Interactive Response Technology</i> )
IV	Intravenoso/ por vía intravenosa
kg	Kilogramo
KM	Kaplan-Meier
LAM	Macrófagos asociados a los linfomas ( <i>Lymphoma-associated macrophages</i> )
LDH	Lactato deshidrogenasa
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
LPLV	Última visita del último paciente ( <i>Last patient's last visit</i> )
LymS	Subescala de Linfomas ( <i>Lymphoma Subscale</i> )
µm	Micrómetro
mAb	Anticuerpo monoclonal ( <i>Monoclonal antibody</i> )
mg	Miligramo
MedDRA	Diccionario Médico para Actividades Regulatorias ( <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )
min	Minuto
ml	Mililitro
MRD	Enfermedad mínima residual ( <i>Minimal residual disease</i> )
IRM	Imagen por resonancia magnética
DMT	Dosis máxima tolerada
MUGA	Ventriculografía radioisotópica ( <i>Multi-gated acquisition</i> )
NA	No aplica
NALT	Tratamiento nuevo contra los linfomas ( <i>New anti-lymphoma treatment</i> )
NCCN	Red Nacional Integral del Cáncer ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
NCI	Instituto Nacional del Cáncer ( <i>National Cancer Institute</i> )
CTCAE del NCI	Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer ( <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> )
LNH	Linfoma No Hodgkin ( <i>Non-Hodgkin lymphoma</i> )
NK	Célula citolítica natural ( <i>Natural killer</i> )
NKCC	Recuento de células citolíticas naturales ( <i>Natural killer cell count</i> )
Nº	Número
NOAEL	Nivel sin efectos adversos observados ( <i>No observed adverse effect level</i> )

NOS	No especificado de otro modo ( <i>Not otherwise specified</i> )
TRG	Tasa de respuesta global
SG	Supervivencia global
Peg-G-CSF	G-CSF Pegilado ( <i>Pegylated-G-CSF</i> )
PET	Tomografía por emisión de positrones ( <i>Positron emission tomography</i> )
SLP	Supervivencia libre de progresión
SLP30	Supervivencia libre de progresión a los 30 meses
PK	Farmacocinética ( <i>Pharmacokinetic</i> )
PKS	Conjunto de análisis de PK ( <i>PK analysis set</i> )
VO	Per os (por boca)/ por vía oral
PPS	Conjunto por protocolo ( <i>Per protocol set</i> )
RP	Respuesta parcial
PRO	Resultados informados por el paciente ( <i>Patient-reported outcomes</i> )
TP	Tiempo de protrombina
TTT	Tiempo de tromboplastina parcial
QoL	Calidad de vida ( <i>Quality of life</i> )
QTc	Intervalo QT corregido
R	Rituximab
R-CHOP	Rituximab- ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona
R <sup>2</sup> -CHOP	Adición de lenalidomida a R-CHOP
R-CHOP-21	R-CHOP administrado cada 21 días
RB-CHOP	Rituximab, bendamustina - CHOP
RI-CHOP	Rituximab, ibrutinib - CHOP
ARN	Ácido ribonucleico
R/R	Recidivante o resistente
EAS	Evento adverso serio
SAF	Conjunto de análisis de seguridad
SAP	Plan de Análisis Estadístico ( <i>Statistical Analysis Plan</i> )
SCID	Inmunodeficiencia combinada severa ( <i>Severe combined immunodeficiency</i> )
EE	Enfermedad estable
SIRPa	Proteína reguladora de señales $\alpha$ ( <i>Signal regulatory protein <math>\alpha</math></i> )
SmPC	Resumen de las características del producto ( <i>Summary of product characteristics</i> )
SOC	Clasificación por órganos y sistemas ( <i>System organ class</i> )
SRC	Comité de revisión de seguridad ( <i>Safety review committee</i> )
SUSAR	Sospecha de Reacción Adversa Seria e Inesperada ( <i>Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction</i> )
TEAE	Evento adverso emergente del tratamiento ( <i>Treatment-emergent adverse event</i> )
SLT	Síndrome de lisis tumoral
TSH	Hormona estimulante de la tiroides

TTNT	Tiempo hasta el próximo tratamiento ( <i>Time to next treatment</i> )
TTP	Tiempo hasta la progresión ( <i>Time to progression</i> )
LSN	Límite superior de la normalidad
EE. UU.	Estados Unidos
VAS	Escala visual analógica
VHP	Procedimiento voluntario de armonización
TEV	Tromboembolismo venoso
WBC	Glóbulo blanco/ leucocito ( <i>White blood cell</i> )
WFI	Aqua para inyección ( <i>Water for injection</i> )
WGS/WES	Secuenciación del genoma completo/secuenciación del exoma completo
OMS	Organización Mundial de la Salud
w/v	Peso por volumen ( <i>Weight by volume</i> )

## 4 ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD

### 4.1 Linfoma Difuso de Células B Grandes

El linfoma no Hodgkin (LNH) es la neoplasia maligna hematológica más frecuente en adultos. La mayoría de los LNH son de origen de células B, con múltiples subtipos histológicos diferentes (según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud [OMS] de 2016) que confieren diferentes desenlaces clínicos. En general, el LNH se puede dividir en linfomas agresivos y de baja malignidad.

El linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) es el tipo más frecuente de LNH, representa aproximadamente el 30 - 40% de todos los LNH, y su tasa de incidencia continúa aumentando con la edad, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 64 años. El LDCBG es un LNH B agresivo y la mayoría de los pacientes presentan enfermedad avanzada. El LDCBG se reconoce cada vez más como una enfermedad de trastorno heterogéneo con subtipos moleculares distintos ([Lenz et al., 2008](#); [Flowers et al., 2010](#); [Vaidya and Witzig, 2014](#); [Schmitz et al., 2018](#)). La clasificación de células de origen (COO) reveló 2 subconjuntos principales, es decir, subtipos de células B del centro germinal (GCB; 55 - 60%) y de células B activadas (ABC; 30 - 35%) mientras que el 10 - 15% de los casos no están clasificados. Los genes desregulados con mayor frecuencia incluyen MYC, BCL2 y BCL6. Los pacientes con translocaciones dobles o triples (LCB de alto grado de doble o triple impacto) tienen un pronóstico particularmente desalentador. Estos LCB grandes ahora se incluyen en una categoría única denominada LCB de alto grado ([Swerdlow et al., 2016](#); [Quintanilla-Martinez et al., 2017](#)).

La mayoría de los pacientes con enfermedad localizada son curables con inmunoquimioterapia combinada o quimioterapia combinada sola ([Miller et al. 1998](#)). Entre los pacientes con enfermedad en estadio avanzado, del 50 - 60% de los pacientes se curan con quimioterapia combinada a base de doxorrubicina y rituximab (rituximab - ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona [R-CHOP]) ([Coiffier et al., 2002](#); [Coiffier 2005](#); [Habermann et al. 2006](#)).

El Índice de Pronóstico Internacional (IPI) para el LNH agresivo (es decir, LDCBG) identifica 5 factores de riesgo importantes que son pronósticos de supervivencia global (SG):

1. Edad ( $\leq 60$  en comparación con  $> 60$  años)
2. Nivel en suero de lactato deshidrogenasa (LDH; normal en comparación con elevada)
3. Estado funcional del Grupo de Oncología Cooperativo del Este (ECOG) (0 o 1 en comparación con 2 - 4)
4. Estadio (I o II en comparación con III o IV)
5. Afectación del sitio extraganglionar (0 o 1 en comparación con 2 - 4)

El IPI ajustado por la edad (aaIPI) comprende 3 factores (estado funcional, LDH y estadio) que también predicen la supervivencia en el LDCBG *de novo*.

Los pacientes más difíciles de tratar son los “alto - intermedio” (3 factores de riesgo de acuerdo con el IPI y 2 factores de riesgo de acuerdo con el aaIPI) y los pacientes de “alto riesgo” (4 - 5 factores de riesgo de acuerdo con el IPI y 3 factores de riesgo de acuerdo con el aaIPI) ([International NHL Prognostic Factor Project, 1993](#)).

En el estudio fundamental del Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA) LNH98-5, la supervivencia libre de progresión (SLP) a 5 años fue del 54% (IC del 95%, 46,8% a 61,1%) en R-CHOP pacientes tratados en comparación con el 30% (IC del 95%, 24,4% a 37,3%) en los pacientes tratados con CHOP. El análisis estratificado según el aaIPI mostró la superioridad de R-CHOP sobre CHOP en términos de la SLP en los pacientes de bajo riesgo (SLP a 5 años, 69% en comparación con 34%; p = 0,00013) así como en los pacientes de alto riesgo (47% en comparación con 29%; p = 0,00078) ([Coiffier et al., 2010](#)). Los pacientes con 2 o más factores de riesgo según el aaIPI tienen > 50% de probabilidad de recaída a los 5 años; en el estudio en LNH98-5, la tasa de SG a 5 años fue del 58% en los pacientes con R-CHOP en comparación con el 45% (IC del 95%, 39,1% a 53,3%) en los pacientes con CHOP ([Feugier et al., 2005](#)). El estudio también identificó pacientes con alto riesgo de recaída sobre la base de sitios específicos de afectación, incluida la médula ósea, el SNC, el hígado, los pulmones y el bazo.

## 4.2 Panorama del Tratamiento Actual del LDCBG

### 4.2.1 LDCBG de Primera Línea

El LDCBG se considera una neoplasia quimiosensible. Originalmente, la quimioterapia CHOP era el tratamiento estándar de primera línea. Sin embargo, se demostró que la adición de rituximab a los regímenes basados en CHOP mejora de forma significativa el desenlace clínico en los pacientes con LDCBG y ha sido la atención médica estándar desde 2002 ([Feugier et al., 2005](#); [Coiffier et al., 2002](#)). Entre los pacientes con enfermedad en estadio avanzado, el 50 - 60% de los pacientes se curan con quimioterapia combinada a base de rituximab y doxorrubicina (R-CHOP) ([Coiffier et al., 2002](#); [Coiffier 2005](#); [Habermann et al. 2006](#)).

### 4.2.2 Estudios Recientes de Fase II/ III en el LDCBG de Primera Línea

Con el fin de mejorar potencialmente la tasa de curación de los pacientes con LDCBG en el entorno del tratamiento de primera línea, se han agregado a R-CHOP varios agentes no quimioterapéuticos tales como ibrutinib, bortezomib o lenalidomida en ensayos de Fase II/ III a gran escala (véase la [Tabla 1](#)).

A pesar de las expectativas, ninguno de estos ensayos de Fase III hasta la fecha ha dado lugar a resultados que cambien la práctica y, por lo tanto, R-CHOP sigue siendo la terapia estándar de primera línea para el LDCBG. La búsqueda continúa para encontrar regímenes de tratamiento alternativos en el entorno de primera línea para mejorar la tasa de éxito del 60% para los pacientes que reciben R-CHOP.

**Tabla 1: Ensayos de Fase II/ III Seleccionados en Curso o Recientemente Informados de Primera Línea en Pacientes con LDCBG**

Régimen	Criterio de valoración principal	Criterios de selección	Enrolamiento de pacientes	Resultados	Referencia
G-CHOP en comparación con R-CHOP (GOYA)	INV-SLP	IPI $\geq$ 2 IPI = 1 (no solo la edad) IPI = 0 si es voluminoso	1418	Negativo SLP a 3 años, 70% en comparación con 67%, p = 0,39	Vitolo et al. (2017)
Mantenimiento con enzastaurina o placebo (PRELUDE)	SLE a 3 años	IPI $\geq$ 3 RC Estadio II voluminoso; III - IV	758	Negativo SLE a 4 años 70% en comparación con 71%, p = 0,541	Crump et al. (2016)
Mantenimiento con everolimus o placebo (durante 1 año o PD) PILLAR-2	INV-SLE	IPI $\geq$ 3 RC	742	Negativo Tasas de SLE a 2 años con everolimus 78% en comparación con placebo 77%, p = 0,276	Witzig et al. (2018)
25 mg/d de lenalidomida (21 días del ciclo de 28 días) en comparación con placebo después de R-CHOP (2 años) REMARC	IRC-SLP	60 - 80 años RC o RP	650	Positivo SLP HR = 0,708; IC del 95%, 0,537 a 0,933; p = 0,01	Thieblemont et al. (2017)
Bortezomib + R-CHOP en comparación con R-CHOP (REMoDL-B)	INV-SLP (ABC/GCB)	GEP realizados, incluye ABC/GCB	918	Negativo, SLP a los 30 meses RB-CHOP 74,3% en comparación con R-CHOP 70,1%	Davies et al. (2015, 2019)
Lenalidomida + R R <sup>2</sup> -CHOP en comparación con R-CHOP (ROBUST)	IRC-SLP	ABC (GEP) IPI $\geq$ 2 Estadios II - IV	560	Negativo, SLP no cumplida con un HR = 0,85 (IC del 95%, 0,63 - 1,14), p = 0,29	Vitolo et al. (2019)
RI-CHOP en comparación con R-CHOP (PHOENIX)	INV-SLE	No GCB (IHC, algoritmo de Hans), Estadios II - IV, R-IPI $\geq$ 1	800	Negativo, HR = 0,934	Younes et al. (2019)

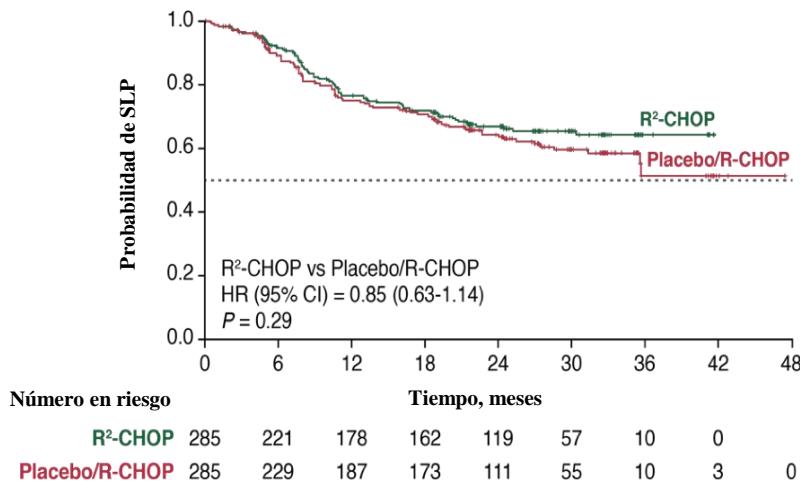
Régimen	Criterio de valoración principal	Criterios de selección	Enrolamiento de pacientes	Resultados	Referencia
ECOG-ACRIN1412	INV-SLP	Estadios II voluminoso - IV, IPI $\geq 2$	349	HR = 0,67	Nowakowski et al. (2019)
POLARIX <a href="#">NCT03274492</a>	INV-SLP	Todos los participantes, IPI 2 - 5	875	No hay resultados disponibles	N/A

Abreviaturas: ABC = célula B activada; CHOP = ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona; IC = Intervalo de confianza; RC = respuesta completa; SLE = supervivencia libre de enfermedad; ECOG = Grupo de Oncología del Este; SLE = supervivencia libre de eventos; GCB = centro germinal B; G-CHOP = obinutuzumab - CHOP; GEP = perfil de expresión génica; HR = índice de riesgo; IHC = inmunohistoquímica; INV = investigador evaluó; IPI = índice de pronóstico internacional; CRI = Comité de revisión independiente; N/A = No aplicable; EP = enfermedad progresiva; SLP = supervivencia libre de progresión; SLP30 = supervivencia libre de progresión a los 30 meses. RP = respuesta parcial; R = rituximab; R-CHOP = rituximab - ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona; R<sup>2</sup>-CHOP = adición de lenalidomida a R-CHOP; RB-CHOP = rituximab, bendamustina - CHOP; RI-CHOP = rituximab, ibrutinib - CHOP; R-IPI = índice de pronóstico internacional revisado.

#### 4.2.2.1 El Estudio ROBUST

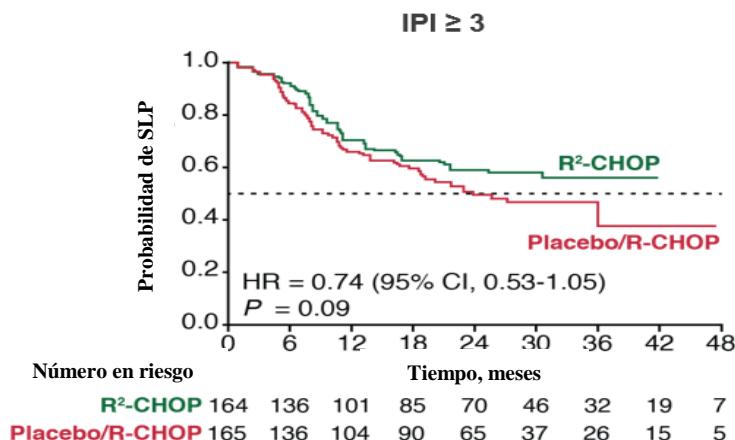
El ensayo mundial ROBUST de Fase III (NCT02285062, número de EudraCT 2013-004054-21) fue el primer ensayo que comparó lenalidomida más R-CHOP (R<sup>2</sup>-CHOP) en comparación con placebo más R-CHOP en pacientes no tratados previamente, seleccionados de forma prospectiva, LDCBG CD20+ tipo ABC. Vitolo et al informaron los resultados del estudio ROBUST en la reunión de la Conferencia Internacional sobre Linfoma Maligno en Lugano en 2019 y hasta la fecha no se ha publicado el manuscrito completo. Por favor, véase la [Figura 1](#) para ver un gráfico de Kaplan-Meier de los resultados de la SLP.

Los datos demográficos basales fueron similares entre los 2 brazos, con una mediana de edad para todos los pacientes de 65 años (52%  $\geq 65$  años), 42% con puntuación IPI 2/ 58% con puntuación IPI  $\geq 3$ , 88% con enfermedad en estadio III/ IV y 34 % con enfermedad voluminosa. El criterio de valoración primario de la SLP no se alcanzó con un índice de riesgo (HR) = 0,85 ([Vitolo 2019](#)).

**Figura 1: SLP (gráfico de Kaplan-Meier) en el Estudio ROBUST (Intención de Tratar)**

Abreviaturas: CHOP = ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona; HR = índice de riesgo; SLP = supervivencia libre de progresión; R-CHOP = rituximab - CHOP; R<sup>2</sup>-CHOP = lenalidomida - R-CHOP.

Se observaron tendencias positivas de SLP que favorecían la combinación de lenalidomida y R-CHOP (R<sup>2</sup>-CHOP) sobre el placebo más R-CHOP en pacientes con enfermedad en estadio III/IV (HR = 0,81; IC del 95%, 0,60 - 1,10) y puntuación del IPI  $\geq 3$  (HR = 0,74; IC del 95%, 0,53 - 1,05) (Vitolo 2019, por favor véase la Figura 2). La mediana de SLE no se alcanzó para ninguno de los brazos (HR = 1,04; IC del 95%, 0,80 - 1,34; p = 0,73). En este estudio, la SLE se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de uno de los siguientes eventos, lo que se produzca primero: progresión de la enfermedad, recaída de la RC, inicio de la terapia sistémica contra el linfoma posterior o muerte por cualquier causa. Con una mediana de seguimiento de 27,1 meses (rango, 0 - 47) para los supervivientes, la SG a 2 años fue del 79% con R<sup>2</sup>-CHOP y del 80% con placebo/ R-CHOP (no se alcanzaron las medianas). La tasa de respuesta global (TRG) fue del 91% para ambos brazos, con 69% en comparación con 65% de RC para R<sup>2</sup>-CHOP en comparación con placebo/ R-CHOP, respectivamente.

**Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier de la SLP para el Estudio ROBUST (IPI ≥ 3)**

Abreviaturas: CHOP = ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona; IC = intervalo de confianza; HR = índice de riesgo; IPI = índice de pronóstico internacional; SLP = supervivencia libre de progresión; R-CHOP = rituximab - CHOP; R<sup>2</sup>-CHOP = lenalidomida - R-CHOP.

En términos de ciclos de tratamiento completados, el 74% de los pacientes con R<sup>2</sup>-CHOP y el 84% de los pacientes con placebo más R-CHOP completaron 6 ciclos de tratamiento. Los eventos adversos, principalmente neutropenia, fueron el motivo más frecuente para la discontinuación del tratamiento. Los EA de grado 3/4 más frecuentes ( $\geq 10\%$ ) para R<sup>2</sup>-CHOP en comparación con placebo/ R-CHOP fueron neutropenia (60% en comparación con 48%), anemia (22% en comparación con 14%), trombocitopenia (17% en comparación con 11%), leucopenia (14% en comparación con 15%), neutropenia febril (14% en comparación con 9%) y linfopenia (11% en comparación con 8%). El perfil de seguridad de R<sup>2</sup>-CHOP fue consistente con el de los medicamentos individuales y con la combinación no se identificaron nuevas señales de seguridad.

#### 4.2.2.2 El Estudio ECOG-ACRIN1412

Además del estudio ROBUST, el estudio ECOG-ACRIN1412 es un estudio intergrupal de Fase II, aleatorizado realizado en los EE. UU. que investiga R<sup>2</sup>-CHOP en comparación con R-CHOP en pacientes con LDCBG recién diagnosticados, independientemente de la COO (Nowakowski et al., 2019).

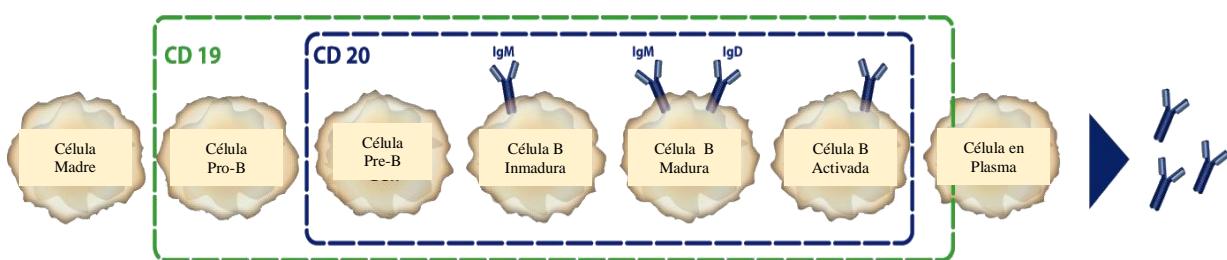
En total, 280 pacientes (145 R<sup>2</sup>-CHOP, 135 R-CHOP) fueron evaluables, con 94 pacientes clasificados como ABC-LDCBG, 122 como GCB-LDCBG y 18 designados como no clasificados. Las características basales de los pacientes se equilibraron entre los brazos de tratamiento, con una mediana de edad de 66 años (rango 24 – 92 años), 61% hombres/ 88% blancos, 70% en estadio IV; 34%, 43% y 24% con IPI 2, 3 y 4/ 5, respectivamente. Las tasas de respuesta general y completa (RC) fueron del 92% y del 67% en el brazo de R-CHOP y del 97% ( $p = 0,12$ ) y del 72% ( $p = 0,44$ ) en el brazo de R<sup>2</sup>-CHOP, respectivamente. Con una mediana de seguimiento de 2,4 años, se informó que R<sup>2</sup>-CHOP se asoció con una reducción del 33% en el

riesgo de progresión o muerte en comparación con R-CHOP, HR 0,67 (IC del 95% 0,44 - 1,03), p (unilateral) = 0,03. La SG a 2 años fue de 87% y del 80%, respectivamente.

## 5 TAFASITAMAB

Tafasitamab es un anticuerpo monoclonal mejorado con fragmento cristalizable (Fc) que se dirige a CD19, un componente esencial de la señalización del receptor de células B. CD19 se expresa durante todo el desarrollo normal de las células B hasta la diferenciación de las células plasmáticas terminales y también está presente en la superficie de las células hematopoyéticas malignas, por favor refiérase a la [Figura 3](#) que figura a continuación.

**Figura 3: Expresión de CD19 y CD20 durante el Desarrollo de Células B**



Abreviaturas: IgD = inmunoglobulina D; IgM = inmunoglobulina M.

Tafasitamab posee una citotoxicidad tumoral significativamente mayor en comparación con el anticuerpo CD19 4G7 de murino, original, no modificado por ingeniería genética. El aumento de la unión de tafasitamab a los receptores Fc gamma (Fc $\gamma$ R), debido a las mutaciones diseñadas por ingeniería genética, mejora significativamente la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC) *in vitro*, la fagocitosis mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCP) y sus efectos citotóxicos directos (apoptosis) en las células tumorales, en comparación con el anticuerpo de murino original, no modificado por ingeniería genética.

No se ha demostrado que tafasitamab medie la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Más específicamente, en los estudios preclínicos, se ha demostrado que tafasitamab mejora de forma significativa la ADCC, la ADCP y los efectos citotóxicos directos (apoptosis) *in vitro* sobre las líneas de células tumorales CD19+ que abarcan una amplia gama de linfomas y leucemias humanos (linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica crónica [LLC], leucemia de células vellosas [HCL], leucemia mieloide crónica CD19+ [LMC], LDCBG y leucemia linfoblástica aguda [LLA]), expresan niveles del antígeno CD19 que oscilan entre 15.000 y 105.000 moléculas/célula.

Tafasitamab también ha demostrado una eficacia superior a su anticuerpo original no modificado por ingeniería genética en relación con su capacidad para inducir una reducción marcada en el crecimiento tumoral, inhibir la tasa de crecimiento tumoral y aumentar la supervivencia *in vivo* en modelos de injerto heterólogo de linfoma humano en ratones con inmunodeficiencia

combinada severa (SCID).

Las interacciones de farmacodinamia de tafasitamab en combinación con 2 medicamentos de atención estándar fludarabina y bendamustina, y un medicamento en investigación, lenalidomida, utilizado en el tratamiento de pacientes con LLC y LNH, se investigaron en un modelo de linfoma intravenoso (IV) humano en ratones SCID. En este modelo ortotópico para neoplasias malignas de células B diseminadas, la mediana de supervivencia fue superior para todos los grupos que recibieron terapia combinada con tafasitamab (con fludarabina, bendamustina o lenalidomida) en comparación con los grupos que recibieron tafasitamab en monoterapia (datos en el archivo). El estudio de injerto heterólogo de lenalidomida mostró una clara potenciación del beneficio de eficacia de la terapia combinada de tafasitamab (3 mg/kg) y lenalidomida (100/ 200 mg/kg) en comparación con las respectivas monoterapias (1,5 veces más en la mediana de la expectativa de vida) (datos en el archivo).

## 5.1 Desarrollo Clínico de Tafasitamab

El Patrocinador está desarrollando tafasitamab para el tratamiento de pacientes con una variedad de neoplasias malignas de células B. El programa de desarrollo clínico de tafasitamab se centró inicialmente en la evaluación de la seguridad y la eficacia de tafasitamab en pacientes adultos con LDCBG recidivante o resistente (R/R). Tafasitamab se investigó como agente único (estudio MOR208C201) o en combinación con lenalidomida (estudio MOR208C203, L-MIND) y actualmente también se está investigando en combinación con bendamustina (estudio MOR208C204, estudio B-MIND).

El Patrocinador inició un ensayo clínico en pacientes con LDCBG recién diagnosticado (estudio MOR208C107, First-MIND). Este es un estudio de Fase Ib, aleatorizado, abierto para evaluar la seguridad y la eficacia preliminar de tafasitamab además de R-CHOP o tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP en pacientes con LDCBG no tratado previamente. El objetivo primario del ensayo es evaluar la seguridad. Hasta el 23 de septiembre de 2020, se aleatorizaron 66 pacientes (33 pacientes en el brazo A y 32 pacientes en el brazo B), incluidos 24 pacientes para la fase de preinclusión de seguridad. Los datos de esta fase de preinclusión de seguridad y una fecha límite adicional de al menos 40 pacientes que habían completado el ciclo 1 fueron revisados por el comité de monitoreo de datos de seguridad independiente (iDSMB) con una recomendación de continuar el estudio sin modificaciones. La seguridad será monitoreada y revisada de forma continua por el patrocinador y el iDSMB.

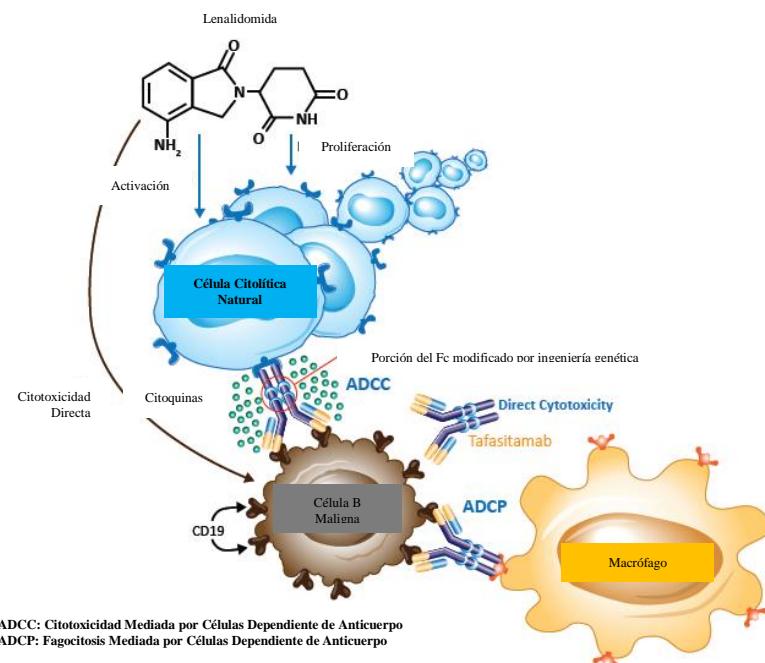
### 5.1.1 Fundamento para Combinar el Tratamiento con Tafasitamab + Lenalidomida

El antígeno CD19 se expresa ampliamente en el LDCBG. El mismo actúa como una molécula coestimuladora, amplificando así la señalización del receptor de células B y promoviendo la supervivencia y la proliferación de las células tumorales. Tafasitamab se une a CD19 y conduce al reclutamiento de células efectoras portadoras de Fc $\gamma$ R, tales como las células citolíticas naturales (NK) y los macrófagos. Su mejora del Fc aumenta fuertemente las funciones efectoras activadas por el Fc, incluida la ADCC mediada por células NK y la ADCP mediada por los macrófagos.

En los estudios preclínicos se ha demostrado que tafasitamab mejora de forma significativa la ADCC, la ADCP y los efectos citotóxicos directos (apoptosis) *in vitro* en líneas de células tumorales CD19+ que abarcan una amplia gama de linfomas y leucemias humanos. Además, se informó que la actividad de ADCP mediada por tafasitamab estaba correlacionada con los niveles de Fc $\gamma$ RIII/ Fc $\gamma$ RI e inversamente correlacionada con la expresión de la proteína reguladora de la señal (SIRP) $\alpha$  en macrófagos/ células efectoras ([Mougiakakos et al., 2019](#)). Además, el pretratamiento con lenalidomida mostró una citotoxicidad mediada por tafasitamab aumentada de 3 a 5 veces por los macrófagos y los macrófagos asociados a linfomas aislados (LAM). Cabe señalar que el aumento de la citotoxicidad fue específico de tafasitamab y no fue atribuible a los efectos citotóxicos directos de lenalidomida, ni al aumento de la expresión de CD19 en las células objetivo. Estos resultados sugieren que tafasitamab aprovecha la presencia de LAM promotores de tumores como células efectoras. La actividad ADCP inherente de tafasitamab se puede mejorar aún más mediante el agente inmunomodulador lenalidomida, potencialmente mediante la reducción de los niveles de SIRP $\alpha$  en los macrófagos.

Además, la unión de tafasitamab a CD19 induce citotoxicidad directa. Se informó que tafasitamab como agente único se tolera bien y ha demostrado una actividad clínica alentadora en pacientes con neoplasias malignas de células B R/R, incluido el LDCBG ([Jurczak et al., 2018](#)). Por lo tanto, se prevé que la combinación de tafasitamab con rituximab como parte del régimen R-CHOP también dará como resultado una citotoxicidad directa mejorada, lo cual se puede traducir en una mayor eficacia clínica.

Lenalidomida pertenece a la clase de medicamentos inmunomoduladores (IMiD). En consecuencia, media los efectos antiproliferativos y antiangiogénicos, puede estimular la actividad de efectores inmunitarios tales como las células T y las células NK e induce la proliferación de las células NK ([Kotla et al., 2009](#); [Gribben et al., 2015](#)). Además de la activación y la expansión general de las células NK, también se ha demostrado que lenalidomida mejora su capacidad de ADCC ([Gribben et al., 2015](#)). Por lo tanto, lenalidomida proporciona a tafasitamab un conjunto de células efectoras más grande y potente para la destrucción de células tumorales. Tafasitamab y lenalidomida en combinación han demostrado un aumento de los efectos antitumorales combinados en experimentos preclínicos *in vitro* e *in vivo* ([Awan et al., 2010](#); [Patra et al. 2020b](#)). Véase la [Figura 4](#) que figura a continuación.

**Figura 4: Modo de Acción Complementario de Tafasitamab y Lenalidomida**

Abreviaturas: ADCC = citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos; ADCP = fagocitosis celular dependiente de anticuerpo.

Por lo tanto, la combinación de 2 agentes con mecanismos de acción complementarios y con un perfil de seguridad aceptable debería contribuir a mejorar de forma significativa los desenlaces en los pacientes con LDCBG R/R como se muestra en el L-MIND. Esta combinación también puede ofrecer un beneficio clínico cuando se agrega a R-CHOP en el entorno de la primera línea para el LDCBG sin agregar toxicidades significativas.

### 5.1.2 Descripción General del Programa de Desarrollo Clínico de Tafasitamab

El primer ensayo realizado en seres humanos con tafasitamab fue un estudio de Fase I, de aumento escalonado de la dosis en pacientes con LLC R/R (XmAB5574-01, patrocinado por Xencor [NCT1161511]). Tafasitamab se administró por vía IV como monoterapia en dosis que oscilaron entre 0,3 mg/kg y 12 mg/kg durante un total de hasta siete ciclos de 28 días. Debido al perfil de seguridad aceptable, la cohorte de dosis de 12 mg/kg (nivel de dosis más alto administrado) se amplió a un total de 16 pacientes y se utilizó para un mayor desarrollo. El Patrocinador adquirió los derechos de la molécula en 2010 e inició un estudio de Fase IIa, multicéntrico, abierto de tafasitamab como agente único en pacientes con LNH R/R (MOR208C201 [NCT1685008, N° de EudraCT 2012-002659-41]; Jurczak et al., 2018). En el subtipo de LDCBG se observaron respuestas objetivas en 9 (26%) de 35 pacientes (2 RC, 7 respuestas parciales [RP]).

Con base en consideraciones de necesidades médicas insatisfechas, el desarrollo adicional de tafasitamab se centró en estudios clínicos en LDCBG R/R y más recientemente en pacientes con LDCBG recién diagnosticado de la siguiente manera:

1. Un estudio de Fase II, MOR208C203, en pacientes con LDCBG R/R (L-MIND).
2. Un estudio de fase II/ III, aleatorizado, MOR208C204, en pacientes con LDCBG R/R (B-MIND; de tafasitamab + bendamustina seguido de tafasitamab hasta la progresión en comparación con rituximab + bendamustina seguido de rituximab hasta la progresión).
3. Un estudio de Fase Ib, MOR208C107 (First-MIND), en pacientes con LDCBG recién diagnosticado.

### 5.1.3 Estudio MOR208C203 (L-MIND)

El L-MIND es un estudio fundamental de Fase II, multicéntrico, de un solo brazo, abierto, en curso diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de tafasitamab más lenalidomida en pacientes con LDCBG R/R (NCT02399085; N° de EurdraCT 2014-004688-19). El criterio de valoración primario del estudio es la TRG según el comité de revisión independiente (IRC) con base en los criterios de respuesta según los lineamientos del Grupo de Trabajo Internacional ([Cheson et al., 2007](#)), definido además como la proporción de pacientes con RC o RP como mejor respuesta. Se ha completado el análisis primario (fecha límite de corte de eficacia de noviembre de 2018) y los datos primarios se publicaron recientemente ([Salles et al., 2020](#)).

Tafasitamab se administró por infusión IV a pacientes con LDCBG R/R (NCT02399085; N° de EurdraCT 2014-004688-19). El criterio de valoración primario del estudio es la TRG según el CRI con base en los criterios de respuesta según los lineamientos del Grupo de Trabajo Internacional ([Cheson et al., 2007](#)), definido además como la proporción de pacientes con RC o RP como mejor respuesta. Se completó el análisis primario (fecha límite de corte de eficacia de noviembre de 2018) y los datos primarios se publicaron recientemente ([Salles et al., 2020](#)).

El 31 de julio de 2020, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU. aprobó tafasitamab-cxix (Monjuvi®) en combinación con lenalidomida para el tratamiento de pacientes adultos con LDCBG recidivante o resistente no especificado de otro modo (NOS), incluido el LDCBG derivado del linfoma de bajo grado, y que no son elegibles para un trasplante autólogo de células madre.

Las conclusiones de eficacia se resumen en la [Tabla 2](#).

**Tabla 2: Resultados de Eficacia en el L-MIND**

	<b>N = 71</b>
<b>Tasa de mejor respuesta global, n (%)</b>	39 (55%)
(IC del 95%)	(43% – 67%)
Tasa de respuesta completa	37%
Tasa de respuesta parcial	18%
<b>Duración de la respuesta</b>	
Mediana (rango), meses <sup>a</sup>	21,7%

<sup>a</sup> Estimaciones de Kaplan-Meier

El perfil de seguridad en el estudio L-MIND se caracteriza por la toxicidad hematológica, siendo el EA más frecuente la neutropenia ([Monjuvi® información para la prescripción de los Estados Unidos](#)). Con una mediana de duración de 7 días, la neutropenia fue clínicamente manejable y respondió al factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Se produjo neutropenia febril en el 12% de los pacientes durante todo el tratamiento y los EA relacionados con la infección fueron típicamente de un grado más bajo. Las toxicidades no hematológicas fueron de menor grado y se caracterizaron por toxicidades gastrointestinales (GI) tales como diarrea, disminución del apetito, estreñimiento o náuseas o vómitos y toxicidad cutánea tales como erupción cutánea. Es de destacar que la tasa de reacciones relacionadas con la infusión (RRI) fue baja al 6% y con la profilaxis estándar administrada, solo se informaron eventos de grado 1. Además, por favor refiérase a la [Tabla 3](#) y a la [Sección 6](#) que figuran a continuación.

**Tabla 3: Reacciones Adversas (≥ 10%) en Pacientes con LDCBG R/R Que Recibieron Tafasitamab (MONJUVI®) en el L-MIND**

Reacción adversa	<b>Tafasitamab (MONJUVI®) (N = 81)</b>	
	<b>Todos los Grados (%)</b>	<b>Grados 3 o 4 (%)</b>
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Neutropenia	51	49
Anemia	36	7
Trombocitopenia	31	17
Neutropenia febril	12	12
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</b>		
Fatiga*	38	3,7
Pirexia	24	1,2
Edema periférico	24	0
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	36	1,2
Estreñimiento	17	0
Náuseas	15	0

Vómitos	15	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>		
Tos	26	1,2
Disnea	12	1,2
<b>Infecciones</b>		
Infección de las vías respiratorias <sup>+</sup>	24	4,9
Infección de las vías urinarias <sup>†</sup>	17	4,9
Bronquitis	16	1,2
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Disminución del apetito	22	0
Hipopotasemia	19	6
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Dolor de espalda	19	2,5
Espasmos musculares	15	0

Abreviaturas: LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; R/R = recidivante o resistente

\*La fatiga incluye astenia y fatiga.

<sup>+</sup>La infección de las vías respiratorias incluye: infección de las vías respiratorias inferiores, infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías respiratorias.

<sup>†</sup>La infección de las vías urinarias incluye: infección de las vías urinarias, infección de las vías urinarias por Escherichia, infección bacteriana de las vías urinarias enterocósica.

#### **5.1.4 Fundamento del Desarrollo de Tafasitamab Más Lenalidomida para el Tratamiento de Primera Línea del LDCBG**

Sigue existiendo una gran necesidad médica insatisfecha de seguir mejorando las opciones de tratamiento para los pacientes con LDCBG recién diagnosticado, de riesgo intermedio - alto y alto.

El fundamento para agregar tafasitamab más lenalidomida a R-CHOP de primera línea, en pacientes con LDCBG que no han sido tratados previamente, se basa en lo siguiente:

1. La combinación de tafasitamab más lenalidomida proporciona un beneficio clínico para los pacientes con LDCBG R/R, como lo demuestran los resultados del ensayo L-MIND. Además, los datos de seguridad de L-MIND indican que la adición de tafasitamab a lenalidomida añade poca toxicidad adicional, según el perfil de seguridad caracterizado de lenalidomida administrada como monoterapia.
2. La acción combinada de tafasitamab y rituximab induce un aumento de la ADCC y de la muerte celular directa (MorphoSys, datos en el archivo).
3. Lenalidomida, como un medicamento inmunoestimulador, mejora la acción tanto de tafasitamab como de rituximab y, por lo tanto, esta combinación puede tener un potencial sinérgico.
4. Un subgrupo de pacientes con LDCBG exhibe una baja expresión de CD20 ([Johnson et al., 2009](#); [Tokunaga et al., 2014](#); [Choi et al., 2016](#); [Boltežar et al., 2018](#)) que se asocia con una supervivencia inferior (supervivencia libre de eventos a 5 años [SLE]

39,4% en pacientes con CD20 bajo en comparación con 66,5% en pacientes con CD20 alto) ([Choi et al., 2016](#)). Particularmente para aquellos pacientes con baja expresión de CD20, el direccionamiento de un antígeno de células B independiente adicional podría tener valor terapéutico.

5. Se espera que la seguridad de combinar tafasitamab y lenalidomida como terapia complementaria a R-CHOP sea clínicamente manejable.

Este estudio de Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (MOR208C310) está diseñado para comparar la eficacia y la seguridad de tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP en comparación con R-CHOP solo en pacientes con LDCBG recién diagnosticado y LCB de alto grado. El estudio está diseñado específicamente para:

1. Enrolar pacientes con LDCBG de riesgo alto - intermedio y alto (IPI 3 - 5 en pacientes > 60 años de edad y aaIPI 2 - 3 en pacientes ≤ 60 años de edad).
2. Restringir el diagnóstico al intervalo de tratamiento (DTI) a 28 días.
3. Utilizar un régimen de dosis de lenalidomida (25 mg en los Días1 - 10 de cada ciclo de 21 días) que se ha informado que tiene un perfil de seguridad manejable y muestra un beneficio clínico en el LDCBG de primera línea ([Nowakowski et al., 2011](#); [Nowakowski et al., 2015](#)).

### 5.1.5 MOR208C107 (First-MIND)

La combinación de tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP se está explorando actualmente en el estudio de Fase Ib First-MIND, que es la base del estudio de Fase III planificado.

El estudio First-MIND (NCT 04134936, N° de EudraCT 2019-001268-31) es un estudio de Fase Ib, aleatorizado, abierto para evaluar la seguridad y la eficacia preliminar de tafasitamab además de R-CHOP o tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP en pacientes con LDCBG de diagnóstico reciente. La población de pacientes comprende pacientes adultos con IPI 2 - 5 ([Figura 5](#)).

El objetivo primario del estudio es evaluar la seguridad (EA emergentes del tratamiento [TEAE]).

La seguridad y la tolerabilidad del tratamiento del estudio se evaluará mediante informes de EA (naturaleza, severidad, frecuencia, causalidad), estado funcional, exámenes físicos, electrocardiograma (ECG) y evaluaciones de laboratorio de seguridad. Los informes de laboratorio y los EA se clasificarán en grados de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI), versión 5.0.

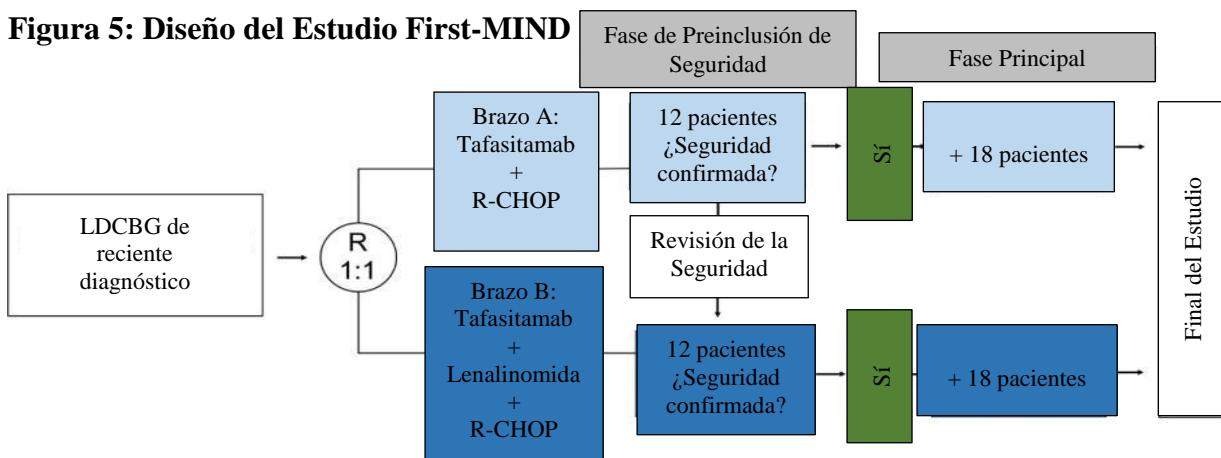
Los objetivos secundarios clave comprenden una evaluación preliminar de la eficacia (TRG y tasa de RC negativa en la tomografía por emisión de positrones [PET] al final del tratamiento [FdT]). Otros objetivos secundarios consisten en una evaluación de la eficacia (SLP a los 3 años, SG a los 3 años, SLE a los 3 años, tiempo hasta el siguiente tratamiento contra el linfoma

[TTNT]), seguridad a largo plazo (incidencia y severidad de los TEAE en la fase de seguimiento) y farmacocinética (PK) e inmunogenicidad de tafasitamab en cada brazo.

Las evaluaciones de eficacia se realizarán de acuerdo con la Clasificación de Lugano ([Cheson et al., 2014](#)) y se basarán en la evaluación del investigador. La evaluación por imágenes de la eficacia/ respuesta de la enfermedad se registrará al final del ciclo 3 y después del FdT ( $6 \pm 2$  semanas después del último ciclo de tratamiento), así como también aproximadamente cada 6 meses durante el período de seguimiento.

Se analizarán múltiples objetivos exploratorios, incluida la evaluación de biomarcadores en sangre periférica (recuento de células NK, ADN tumoral circulante libre de células [ADNtc]) o en tejido tumoral (COO del LDCBG, recuento de células NK o de macrófagos/ perfil de expresión génica, expresión de CD19 y CD20 en células tumorales) que pueden ser relevantes para el mecanismo de acción o la respuesta a los medicamentos del estudio.

**Figura 5: Diseño del Estudio First-MIND**



Abreviaturas: CHOP = ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona; LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; R = aleatorización; R-CHOP = rituximab - CHOP.

La adición de tafasitamab a R-CHOP y tafasitamab y lenalidomida más R-CHOP no se ha evaluado previamente en un estudio clínico, por lo tanto, se realizó una fase de preinclusión de seguridad con 12 pacientes en cada brazo de tratamiento. Dado que este es un estudio de Fase Ib para explorar principalmente los objetivos de seguridad, no se considerará ninguna hipótesis estadística formal para el cálculo del tamaño de la muestra de este ensayo.

El patrocinador estableció un Comité de Revisión de Seguridad (SRC) que consta de representantes del patrocinador con por lo menos 2 representantes de los investigadores participantes de este estudio clínico. El SRC se reunirá periódicamente hasta que todos los pacientes hayan finalizado el tratamiento. Durante estas reuniones del SRC, se revisarán los datos de seguridad que incluyen EA, EAS, AESI, valores de laboratorio, así como el examen físico que incluye los signos vitales de cada paciente.

Además, se estableció un iDSMB integrado por hematólogos independientes. El iDSMB

proporcionará una recomendación en los siguientes puntos temporales:

1. Al final del período de preinclusión de seguridad, cuando todos los pacientes de ambos brazos han completado su primer ciclo de tratamiento.
2. Durante la parte principal del estudio, después de que aproximadamente 40 pacientes (20 por brazo) hayan completado su primer ciclo de tratamiento.
3. Al final del período de tratamiento, después de que los 60 pacientes (30 por brazo) hayan finalizado el tratamiento.

Los detalles de las responsabilidades específicas, la composición, los formatos y la frecuencia de las reuniones se describen en el estatuto del iDSMB y siguen los requisitos regulatorios relevantes para dicho organismo.

Este estudio tiene como objetivo respaldar el perfil de seguridad de tafasitamab más lenalidomida añadidos a R-CHOP en el tratamiento de pacientes con LDCBG de primera línea.

#### **Datos Preliminares del First-MIND:**

La primera reunión del iDSMB se llevó a cabo el 17 de julio de 2020 una vez que 24 pacientes habían alcanzado el ciclo 2 y la segunda reunión se realizó el 29-Sep-2020 después de que 40 pacientes alcanzaron el ciclo 2. El iDSM recomendó continuar el estudio sin modificaciones.

Sobre la base de una fecha límite preliminar del 23 de septiembre de 2020, 66 pacientes fueron aleatorizados entre el 23 de diciembre de 2020 y el 31 de agosto de 2020. Treinta y tres pacientes de cada brazo se incluyeron en el brazo de tafasitamab-R-CHOP (Brazo A) y en el brazo combinado de tafasitamab-lenalidomida-R-CHOP (Brazo B). Todos los pacientes forman parte del conjunto de análisis completo (FAS) y el conjunto de seguridad.

La mayoría de los pacientes tenían un puntaje IPI de 3 o 4 (69,7%) o estadios avanzados III/IV (92,4%). Cuarenta y tres pacientes (65,2%) eran mayores de 60 años.

En la fecha límite de los datos, los 66 pacientes habían ingresado al ciclo 1, 59 pacientes (89,4%) al ciclo 2, 58 pacientes (87,9%) se encontraban en el ciclo 3 y 27 pacientes (40,9%), en el ciclo 6. Tres (9,1%) pacientes y un (3,0%) paciente(s) discontinuaron anticipadamente el tratamiento del estudio en el Brazo A (uno por decisión del sujeto, 2 EA) y en el Brazo B (retiro por decisión del sujeto), respectivamente. Siete pacientes (10,6%) en total completaron su visita de FdT con evaluaciones tumorales. Todos los otros pacientes aún se encuentran en la fase de tratamiento.

Se documentó un total de 788 TEAE por la clasificación por órganos y sistemas y grado de toxicidad: 345 en el Brazo A y 443 en el Brazo B. Los EA emergentes del tratamiento por término preferido, con una incidencia  $\geq 10\%$  en cualquiera de los brazos de tratamiento se presentan en la [Tabla 4](#).

Tabla 4, los TEAE más frecuentes en los Brazos A y B fueron neutropenia (45,5% vs. 57,6%), anemia (42,4% vs. 30,3%), diarrea (21,2% vs. 27,3%), estreñimiento (18,2% vs. 24,2%) y fatiga (27,3% vs. 15,3%), respectivamente.

En la Tabla 5 se presentan los TEAE de Grado 3 o mayor con una incidencia  $\geq 5\%$ . Los eventos más frecuentes fueron: neutropenia (42,4% vs. 57,6%), anemia (15,2% vs 18,2%), trombocitopenia (6,1% vs. 24,2%), linfopenia (12,1% vs. 18,2%) y leucopenia (9,1% vs. 18,2%) en los Brazos A y B, respectivamente.

La incidencia de TEAE serios fue de 39,4%, con 28 eventos en el Brazo A y 48,5% con 27 eventos en el Brazo B, respectivamente. Los TEAE serios observados con mayor frecuencia fueron neutropenia febril (9,1% vs. 12,1%), neutropenia (3,0% vs. 6,1%) e infección del tracto urinario (6,1% vs. 3,0%) en los Brazos A y B, respectivamente. Otros eventos informados incluyeron, por ejemplo, pirexia, hipotensión, síncope, fibrilación auricular, eventos tromboembólicos, trastornos gastrointestinales y síndrome de lisis tumoral. En ambos brazos, los EAS se debieron en forma predominante a (prolongación de la) hospitalización.

**Tabla 4: TEAE por término preferido – Incidencia  $\geq 10\%$  (todos los grados)**

Término preferido	Brazo A: Tafasitamab + R-CHOP (N=33) n (%) [E]	Brazo B: Tafasitamab + Lenalidomida + R-CHOP (N=33) n (%) [E]	Total (N=66) n (%) [E]
Neutropenia	15 (45,5) [39]	19 (57,6) [64]	34 (51,5) [103]
Anemia	14 (42,4) [27]	10 (30,3) [22]	24 (36,4) [49]
Leucopenia	6 (18,2) [10]	7 (21,2) [22]	13 (19,7) [32]
Thrombocytopenia	3 (9,1) [7]	10 (30,3) [29]	13 (19,7) [36]
Linfopenia	4 (12,1) [6]	6 (18,2) [19]	10 (15,2) [25]
Neutropenia febril	3 (9,1) [3]	4 (12,1) [5]	7 (10,6) [8]
Diarrea	7 (21,2) [8]	9 (27,3) [17]	16 (24,2) [25]
Estreñimiento	6 (18,2) [8]	8 (24,2) [9]	14 (21,2) [17]
Náuseas	7 (21,2) [14]	6 (18,2) [7]	13 (19,7) [21]
Vómitos	8 (24,2) [10]	4 (12,1) [6]	12 (18,2) [16]
Estomatitis	4 (12,1) [8]	4 (12,1) [7]	8 (12,1) [15]
Dolor abdominal	4 (12,1) [4]	2 (6,1) [2]	6 (9,1) [6]
Fatiga	9 (27,3) [10]	5 (15,2) [6]	14 (21,2) [16]
Astenia	4 (12,1) [4]	6 (18,2) [6]	10 (15,2) [10]
Pirexia	6 (18,2) [9]	4 (12,1) [6]	10 (15,2) [15]
Cefalea	3 (9,1) [5]	4 (12,1) [4]	7 (10,6) [9]
Polineuropatía	2 (6,1) [4]	5 (15,2) [11]	7 (10,6) [15]
Neuropatía sensitive periférica	4 (12,1) [5]	1 (3,0) [1]	5 (7,6) [6]
Hipocalémia	5 (15,2) [5]	7 (21,2) [7]	12 (18,2) [12]
Espasmos musculares	1 (3,0) [1]	5 (15,2) [7]	6 (9,1) [8]

Término preferido	Brazo A: Tafasitamab + R-CHOP (N=33) n (%) [E]	Brazo B: Tafasitamab + Lenalidomida + R-CHOP (N=33) n (%) [E]	Total (N=66) n (%) [E]
Mialgia	4 (12,1) [4]	1 (3,0) [1]	5 (7,6) [5]
Alopecia	4 (12,1) [5]	2 (6,1) [2]	6 (9,1) [7]
Erupción	0	4 (12,1) [4]	4 (6,1) [4]
Insomnio	7 (21,2) [8]	4 (12,1) [5]	11 (16,7) [13]
Hipotensión	2 (6,1) [3]	5 (15,2) [9]	7 (10,6) [12]
Reacción relacionada con la infusión	4 (12,1) [4]	4 (12,1) [6]	8 (12,1) [10]

N: cantidad de pacientes con eventos

E: cantidad de eventos

**Tabla 5: TEAE por término preferido – Grado 3 del CTCAE o mayor – Incidencia ≥5%**

Término preferido	Brazo A: Tafasitamab + R-CHOP (N=33) n (%) [E]	Brazo B: Tafasitamab + Lenalidomida + R- CHOP (N=33) n (%) [E]	Total (N=66) n (%) [E]
Neutropenia	14 (42,4) [32]	19 (57,6) [52]	33 (50,0) [84]
Anemia	5 (15,2) [7]	6 (18,2) [10]	11 (16,7) [17]
Leucopenia	3 (9,1) [6]	6 (18,2) [19]	9 (13,6) [25]
Trombocitopenia	2 (6,1) [3]	8 (24,2) [18]	10 (15,2) [21]
Linfopenia	4 (12,1) [6]	6 (18,2) [11]	10 (15,2) [17]
Neutropenia febril	3 (9,1) [3]	4 (12,1) [5]	7 (10,6) [8]
Síncope	2 (6,1) [2]	2 (6,1) [3]	4 (6,1) [5]
Infección del tracto urinario	2 (6,1) [2]	2 (6,1) [2]	4 (6,1) [4]
Hipocalemia	1 (3,0) [1]	2 (6,1) [2]	3 (4,5) [3]
Hiponatremia	2 (6,1) [2]	0	2 (3,0) [2]
Hipotensión	1 (3,0) [1]	2 (6,1) [2]	3 (4,5) [3]

N: cantidad de pacientes con eventos

E: cantidad de eventos

Desde la reunión del iDSMB el 29 de septiembre de 2020 (fecha límite 31 de julio de 2020), no se ha identificado ninguna nueva señal de seguridad. Como se esperaba para las combinaciones que contienen lenalidomida, se observó una mayor incidencia de citopenias en el Brazo de tratamiento B. La adición de lenalidomida en el Brazo de tratamiento B no dio lugar a un mayor porcentaje de discontinuaciones del tratamiento del estudio.

Los datos preliminares actuales sugieren que la combinación de tafasitamab + lenalidomida además de R-CHOP no impide su uso como brazo experimental en el estudio de fase 3 propuesto

contra R-CHOP.

Para obtener la última actualización de los datos de seguridad y eficacia de tafasitamab, remítase a la versión actual del IB.

## **6 SEGURIDAD DE TAFASAMAB**

Para obtener la última actualización de los datos de seguridad y eficacia de tafasitamab, remítase a la versión actual del IB.

## **7 OBJETIVOS Y CRITERIOS DE VALORACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO**

Este estudio MOR208C310, de Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo está diseñado para investigar si tafasitamab más lenalidomida como terapia complementaria a R-CHOP proporcionará un beneficio clínico mejorado en comparación con R-CHOP en pacientes no tratados previamente con LDCBG de intermedio – alto y de alto riesgo.

Los objetivos/ criterios de valoración primarios, secundarios y exploratorios del ensayo clínico se presentan en la [Tabla 6](#) que figura a continuación.

**Tabla 6: Objetivos y Criterios de Valoración**

	<b>Objetivo(s)</b>	<b>Criterios de Valoración Correspondientes</b>
<b>Primario</b>	Comparar la eficacia de tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP en comparación con placebo de tafasitamab, placebo de lenalidomida y R-CHOP (en adelante, denominado R-CHOP en el contexto del brazo de control).	SLP, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de progresión o recaída de la enfermedad según la evaluación del investigador, utilizando los Criterios de Respuesta de Lugano para Linfomas Malignos, o la muerte por cualquier causa, lo que se produzca antes.
<b>Secundarios</b>	<p>1. Comparar la eficacia (parámetros adicionales) de tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP en comparación con R-CHOP.</p> <p>2. Comparar la seguridad de tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP en comparación con R-CHOP.</p> <p>3. Comparar la eficacia de tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP en comparación con R-CHOP en subtipos de LDCBG de diferentes COO evaluados por el clasificador de HANS y los GEP.</p>	<p>Secundarios clave</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. SSE según la evaluación del investigador</li> <li>b. SG</li> </ul> <p>Secundarios</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>c. Tasa de RC metabólica, negativa en la PET en el FdT según la evaluación del BIRC</li> <li>d. Tasa de RC metabólica, negativa en la PET en el FdT según la evaluación del investigador</li> <li>e. TRG en el FdT según la evaluación del investigador</li> <li>f. Tiempo hasta el próximo tratamiento contra el linfoma (TTNT)</li> <li>g. Duración de la RC según la evaluación del investigador</li> <li>h. Tasa de SLE a los 3 años según la evaluación del investigador</li> <li>i. Tasa de SLP a los 3 años según la evaluación del investigador</li> <li>j. Tasa de SG a los 3 años</li> </ul> <p>a. Incidencia y severidad de los TEAE desde la primera dosis de la medicación del estudio hasta el día 90 (inclusive) después de la última dosis de medicación del estudio</p> <p>a. SLP según la evaluación del investigador por subtipo de COO</p> <p>b. El investigador evaluó la SLE por subtipo de COO</p> <p>c. SG por subtipo de COO</p> <p>d. Tasa de RC metabólica, negativa en la PET en el FdT según la evaluación del BIRC por subtipo de COO</p>

		e. Tasa de RC metabólica, negativa en la PET en el FdT evaluada por el investigador por subtipo de COO
	4. Comparar la eficacia de tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP en comparación con R-CHOP en subtipos de LDCBG: LDCBG NOS en comparación con HGBL en comparación con otros.	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. SLP según la evaluación del investigador según el subtipo histológico determinado a nivel local</li> <li>b. El investigador evaluó la SLE por subtipo histológico determinado a nivel local</li> <li>c. SG por subtipo histológico determinado a nivel local</li> <li>d. Tasa de RC metabólica negativa en la PET en el FdT según la evaluación del BIRC según el subtipo histológico determinado a nivel local</li> <li>e. Tasa de RC metabólica negativa en la PET en el FdT según la evaluación del BIRC según el subtipo histológico determinado a nivel local</li> </ul>
	5. Comparar la incidencia de recaída en el SNC en pacientes que reciben tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP en comparación con R-CHOP.	Tasa de recaída a 2 años con afectación del SNC, según la evaluación del investigador.
	6. Evaluar los PRO en los pacientes que reciben tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP en comparación con R-CHOP.	HRQoL, utilizando los instrumentos estandarizados QLQ-C30 de la EORTC y FACT-Lym.
	7. Evaluar el perfil de farmacocinética de tafasitamab.	Concentración sérica de tafasitamab en puntos temporales específicos (niveles mínimos y Cmáx)
	8. Evaluar la potencial inmunogenicidad de tafasitamab.	Incidencia de la formación de anticuerpos contra tafasitamab, determinación del título de muestras positivas confirmadas.
<b>Exploratorios</b>	1. Evaluar la relación entre los biomarcadores potenciales y la eficacia y seguridad de tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP en comparación con R-CHOP.	<p>El valor de farmacodinamia, pronóstico o predictivo, así como la resistencia potencial al tratamiento en relación con resultados seleccionados de eficacia o seguridad, se pueden evaluar para los siguientes biomarcadores, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Recuento de células B, T y NK en sangre periférica</li> <li>b. Inmunofenotipificación de células de sangre periférica</li> <li>c. Recuento de células inmunitarias en el tejido tumoral</li> </ul>

		<p>d. Perfil de expresión génica en el tejido tumoral</p> <p>e. Expresión semicuantitativa de CD19 y CD20 en células tumorales</p> <p>f. Mutaciones genéticas y subtipos genéticos de LDCBG</p> <p>g. Estado de la MRD mediante la evaluación del ADNtc libre de células</p>
	<p>2. Comparar la eficacia de tafasitamab y lenalidomida además de R-CHOP por el BIRC.</p>	Criterios de valoración primarios y secundarios seleccionados (por ejemplo, SLP, SLE, tasa de RC), evaluados por el BIRC.
	<p>3. Evaluar los PRO en pacientes que reciben tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP en comparación con R-CHOP.</p>	HRQoL, utilizando el cuestionario estandarizado EQ-5D-5L.

Abreviaturas: BIRC = comité de revisión independiente enmascarado; Cmáx = concentración máxima; SNC = sistema nervioso central; COO = célula de origen; RC = respuesta completa; ADNtc = ADN tumoral circulante; LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; SLE = supervivencia libre de eventos; EORTC = Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer; FdT = final del tratamiento; FACT-Lym = Evaluación Funcional de la Terapia del Cáncer para Pacientes con Linfomas; GEP = perfil de expresión génica; HGBL = linfoma de doble o triple impacto; HRQoL = calidad de vida relacionada con la salud; MRD = enfermedad mínima residual; NOS = no especificado de otro modo; TRG = tasa de respuesta global; SG = supervivencia global; PET = tomografía por emisión de positrones; SLP = supervivencia libre de progresión; PK = farmacocinética; PRO = resultados informados por el paciente; R-CHOP = rituximab - ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona; TEAE = evento adverso emergente del tratamiento.

## 8 DISEÑO DEL ESTUDIO CLÍNICO

### 8.1 Descripción General del Estudio y Plan de Investigación

Este es un estudio de Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo para investigar la eficacia y la seguridad de tafasitamab más lenalidomida como terapia complementaria a R-CHOP (grupo experimental) en comparación con R-CHOP (grupo de control) en pacientes adultos con pacientes de riesgo intermedio – alto y alto (definido como IPI 3 - 5 para los pacientes > 60 años de edad e aaIPI 2 - 3 para los pacientes ≤ 60 años de edad) con LDCBG recién diagnosticado y no tratado previamente.

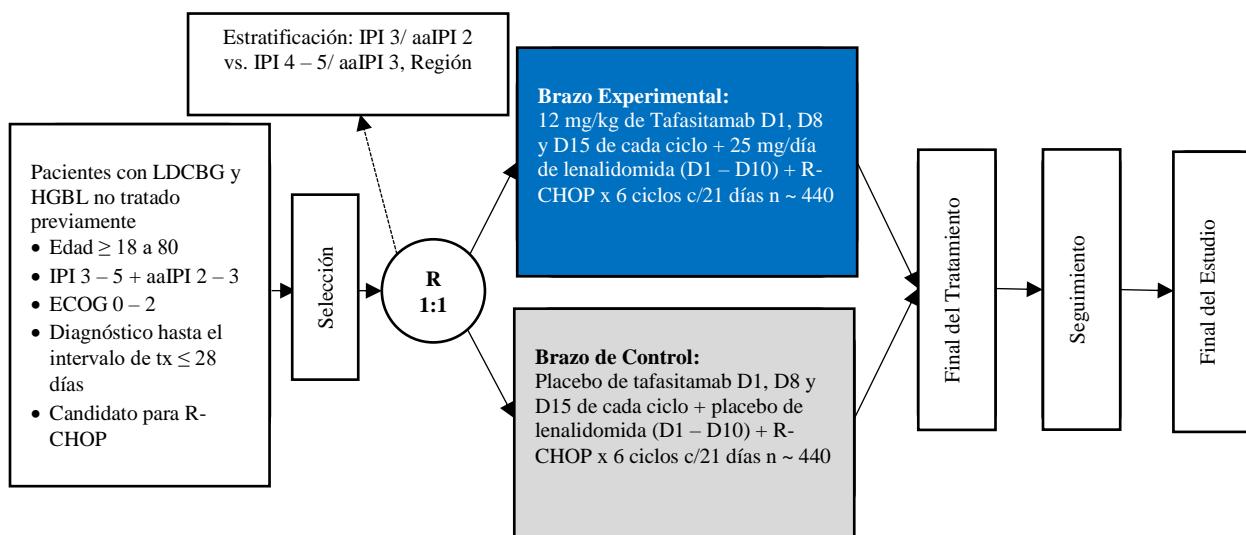
En este estudio se aleatorizarán aproximadamente 880 pacientes (440 en cada brazo) de aproximadamente 350 centros del estudio.

Solo para los Estados Unidos: El patrocinador hará su mejor esfuerzo por alcanzar el objetivo de aproximadamente 130 pacientes en este estudio con el siguiente porcentaje de distribución aproximado por subgrupo de origen étnico o racial: Blanco (no Hispano): 65%; Hispano o Latino: 20%; Negro o Afroamericano: 10%; Asiáticos/Isleños del Pacífico: 5%.

En el brazo experimental, los pacientes recibirán tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP durante seis ciclos de 21 días y en el grupo de control, los pacientes recibirán placebo de tafasitamab, placebo de lenalidomida y R-CHOP durante seis ciclos de 21 días ([Figura 6](#)).

Los pacientes serán aleatorizados en una proporción de 1:1 al brazo experimental o al brazo de control. Los bloques permutados se emplearán utilizando IPI 3 (> 60 años de edad)/ aaIPI 2 ( $\leq$  60 años de edad) en comparación con IPI 4 - 5 (> 60 años de edad)/ aaIPI 3 ( $\leq$  60 años de edad) y regiones geográficas (Europa, Estados Unidos, Canadá, Australia y Nueva Zelanda en comparación con Asia en comparación con el Resto del Mundo [3 grupos]) como factores de estratificación. No se permite el cruce al brazo experimental.

**Figura 6: Diseño General del estudio**



Abreviaturas: aaIPI = índice pronóstico internacional ajustado por la edad (pacientes  $\leq$  60 años); CHOP = ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona; D = día; LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; HGBCL = linfoma de células B de alto grado; ECOG = Grupo de Oncología Cooperativo del Este; IPI = índice pronóstico internacional (pacientes > 60 años); R-CHOP = rituximab CHOP; c/ = cada.

Por favor, refiérase a la [Sección 10](#) para obtener información adicional sobre la administración de tafasitamab/ placebo más lenalidomida/ placebo y R-CHOP.

El cronograma completo de evaluaciones se describe en la [Tabla 13](#) (período de tratamiento del estudio) y la [Tabla 14](#) (período de seguimiento).

Las evaluaciones de la respuesta a la enfermedad se realizarán en PET-tomografía computada (TC) o PET-imagen por resonancia magnética (IRM) de acuerdo con los Criterios de Respuesta de Lugano para el Linfoma Maligno ([Cheson et al., 2014](#)) y se basarán en la evaluación del investigador. Se pueden realizar IRM si las exploraciones por TC con agente de contraste están

contraindicadas. Las exploraciones incluirán el cuello (si está involucrado como punto basal), el pecho, el abdomen y la pelvis. Si se sospecha enfermedad en otras áreas, se deben tomar imágenes de áreas adicionales en todas las evaluaciones de imágenes posteriores y/o tomas de biopsias (por ejemplo, punción lumbar).

Se realizará una preinclusión de seguridad con la revisión del Comité de Monitoreo de Datos Independiente (IDMC) después del reclutamiento de aproximadamente 40 pacientes aleatorizados que hayan completado por lo menos un ciclo de tratamiento (21 días) o que hayan discontinuado prematuramente el tratamiento del estudio. El IDMC se establecerá para monitorear los datos, garantizar la seguridad de los pacientes enrolados en este estudio y evaluar la eficacia del tratamiento. El IDMC estará formado por un grupo independiente de expertos clínicos que no participan en la gestión del ensayo. El IDMC también revisará los datos en el análisis interino.

La seguridad se evaluará mediante el monitoreo de todos los EA, los eventos adversos serios (EAS) y las anomalías identificadas mediante estado funcional, exámenes físicos, signos vitales, ECG y evaluaciones de laboratorio a partir de la fecha de la firma del formulario de consentimiento informado (FCI). Dichos eventos se calificarán en grados con los CTCAE del NCI, versión 5.0 o superior. Las evaluaciones de seguridad de laboratorio incluirán el monitoreo de rutina de hematología y bioquímica sanguínea, y pruebas de los parámetros inmunológicos.

Después del FdT, los pacientes ingresarán al seguimiento del tratamiento de hasta 60 meses basado en visitas y un seguimiento extendido cada 6 meses después basado en contactos telefónicos hasta el cierre del estudio. El paciente puede ingresar al período de seguimiento extendido en cualquier momento durante el estudio si se produce alguno de los eventos descriptos en la Sección 8.2.3.

### **8.1.1 Análisis Planificados del Estudio y Final del Estudio**

Los siguientes análisis están planificados previamente:

**Análisis de Preinclusión de Seguridad:** Se planifica un análisis de seguridad después del reclutamiento de aproximadamente 40 pacientes que hayan completado por lo menos un ciclo de tratamiento. Este análisis será revisado por el IDMC para monitorear la seguridad general.

**Análisis interino:** Se planifica un análisis interino después de que se observen aproximadamente 100 eventos de SLP según el investigador en la FAS. Este análisis será revisado por el IDMC para evaluar la detención por futilidad.

**Análisis primario:** Si el estudio no se ha detenido por futilidad, el análisis primario se planifica después de que se observen aproximadamente 274 eventos de SLP según el investigador.

**Análisis final:** El análisis final se realizará al final del estudio (definido a continuación).

Los detalles de los análisis que se realizarán se presentan en la [Sección 16](#).

**Final del Estudio:**

El final del estudio se producirá después de que el último paciente haya completado un mínimo de 3 años de seguimiento posterior al tratamiento (se espera que esto se produzca aproximadamente 5 años después de que se enrole el primer paciente).

El patrocinador tiene derecho de terminar el estudio en cualquier momento.

**8.1.2 Plan de Seguridad**

El estudio empleará actividades de monitoreo de seguridad que comprenderán la evaluación estándar de los informes de EA/ EAS/ Eventos Adversos de Interés Especial (AESI) (naturaleza, severidad, frecuencia y causalidad), estado funcional, exámenes físicos, ECG y datos de laboratorio evaluados de manera continua por los médicos de seguridad responsables del patrocinador y/u otro personal designado para brindar apoyo en la revisión de los datos de seguridad. Dichos eventos se calificarán en grados mediante los CTCAE del NCI, versión 5.0 o superior. Las evaluaciones de seguridad de laboratorio incluirán el monitoreo de rutina de hematología y bioquímica sanguínea, y pruebas de los parámetros inmunológicos.

A lo largo de todo el estudio, el investigador debe registrar todos los EA que se produzcan en un paciente desde el momento en que se obtiene el consentimiento informado hasta el día 90 (inclusive) después de la última dosis de la medicación del estudio, en EA del FRC, independientemente de la severidad o la relación con el medicamento del estudio. El investigador debe tratar a los pacientes con EA de forma apropiada y observarlos a intervalos adecuados hasta que los eventos se estabilicen o se resuelvan.

Un EA se considerará un TEAE si comienza o empeora durante o después de la primera dosis de la medicación del estudio y antes o durante el día 90 después de la última dosis de la medicación del estudio.

Las modificaciones de la dosis o los retrasos de tafasitamab/ placebo y lenalidomida/ placebo se especifican en la [Sección 10](#) del protocolo, y las modificaciones de la dosis o los retrasos de R-CHOP administrada cada 21 días (R-CHOP-21) no son obligatorias a menos que esté clínicamente indicado.

**8.1.3 Comité de Seguimiento de Datos Independiente**

Se establecerá un IDMC para garantizar la seguridad de los pacientes enrolados en este estudio y para evaluar la eficacia del tratamiento. El IDMC estará formado por un grupo independiente de expertos clínicos que no participan en la gestión del ensayo.

El IDMC tendrá acceso a datos interinos agregados no enmascarados (brazo experimental y de control) para hacer recomendaciones, por ejemplo pausar o cambiar la dosis de tafasitamab o lenalidomida, cambios en el protocolo del ensayo clínico o terminación del estudio. Un grupo de gestión de datos no enmascarado e independiente del estudio de la organización de investigación por contrato (CRO) respaldará al IDMC para generar datos agregados y listados según sea necesario. Todo el resto del personal del estudio tendrá acceso únicamente a los datos de

seguridad y eficacia enmascarados. En el análisis interino, un grupo de estadística independiente no enmascarado de la CRO preparará extractos de datos no enmascarados para comparar los resultados de ambos brazos de tratamiento para considerar la futilidad por parte del IDMC.

La revisión de seguridad del IDMC se centrará en las muertes, las discontinuaciones del tratamiento, los EAS, los eventos de grado  $\geq 3$  y los AESI. Los detalles de los análisis se definen en el plan de análisis estadístico (SAP).

Los detalles sobre la constitución, las responsabilidades, las autoridades y los procedimientos del IDMC se proporcionarán en un estatuto del IDMC por separado. El estatuto también definirá y documentará el contenido de los resúmenes de seguridad y los procedimientos generales (incluidas las comunicaciones).

El IDMC se reunirá para revisar los datos en los siguientes puntos temporales:

1. El IDMC se reunirá al finalizar la fase de preinclusión de seguridad, después de que el 40º paciente aleatorizado haya completado el primer ciclo de tratamiento (21 días) o discontinuado prematuramente el tratamiento del estudio. Todos los datos de seguridad recopilados hasta este punto temporal serán revisados por el IDMC.
2. En el análisis interino de futilidad basado en los datos de eficacia y seguridad, por brazos de tratamiento, planificado en 100 eventos de SLP según la evaluación del investigador. Cabe destacar que la recomendación del IDMC en este punto temporal no es vinculante.
3. Además, el IDMC se reunirá aproximadamente cada 6 meses hasta que todos los pacientes aleatorizados hayan completado o discontinuado prematuramente el tratamiento del estudio.
4. Las reuniones del IDMC se pueden posponer debido a la falta de datos relevantes para su revisión.
5. Además, tanto el patrocinador como el IDMC pueden solicitar reuniones *ad hoc* por cualquier motivo.

Después de cada reunión, el IDMC recomendará al patrocinador si el estudio debe continuar de acuerdo con el protocolo o si pueden sugerir cambios en el protocolo con base en el resultado de la revisión de datos. El patrocinador tomará la decisión final de continuar con o sin cambios en el protocolo o la discontinuación del estudio sobre la base de las recomendaciones del IDMC.

#### **8.1.4 Comité de Revisión Independiente Enmascarado**

Un comité de revisión independiente enmascarado (BIRC) evaluará a todos los pacientes por la respuesta y la progresión en función de los resultados de las imágenes, los resultados de la biopsia de médula ósea y/u otros órganos (por ejemplo, punción lumbar) y datos clínicos relevantes, guiados por un estatuto específico para el revisión independiente. El BIRC constará de dos partes, una revisión radiológica y una revisión oncológica.

El comité estará formado por radiólogos o especialistas en medicina nuclear y hematólogos - oncólogos con experiencia en LDCBG. Dos radiólogos/ especialistas en medicina nuclear leerán

cada caso de forma independiente (lectura doble), y un tercer radiólogo/ especialista en medicina nuclear actuará como un adjudicador, cuando sea necesario.

Los resultados de esta revisión independiente no se comunicarán a los investigadores y el tratamiento de los pacientes se basará únicamente en la evaluación local del centro de los resultados de las imágenes.

## 8.2 Duración del Ensayo Clínico

Se estima que la duración del estudio es de aproximadamente 5 años, incluidos 21 meses de reclutamiento, 18 semanas de tratamiento y por lo menos 3 años de seguimiento para el último paciente aleatorizado.

En el estudio, se definen tres períodos para cada paciente.

### 8.2.1 Período de Selección

El período de selección de un máximo de 21 días y un mínimo de 1 día es el intervalo entre la fecha de la firma del FCI y el D1C1. El FCI debe estar firmado antes de comenzar cualquiera de las evaluaciones relacionadas con el estudio. Es de destacar que se puede utilizar una PET-TC de calidad adecuada, un ecocardiograma o una exploración por ventriculografía radioisotópica (MUGA), un ECG o una serología viral realizada como atención médica estándar dentro de los 21 días anteriores a la firma del FCI.

Durante la selección, a cada paciente que firme el FCI se le asignará un número de identificación de estudio único.

Los individuos que no cumplen con los criterios para participar en el estudio se pueden volver a seleccionar una vez. Se espera que la tasa de fracasos de selección sea de 20% aproximadamente.

La elegibilidad de un paciente debe ser confirmada por el investigador o su persona designada durante el Período de Selección. Una vez que se ha verificado y confirmado la elegibilidad, el paciente puede ser aleatorizado a uno de los brazos de tratamiento utilizando el sistema de tecnología de respuesta interactiva (IRT).

Los siguientes formularios de reporte de caso en formato electrónico (FRCe) se deben completar para un paciente que sea un fracaso de selección:

1. Consentimiento Informado
2. Criterios de Inclusión/ Exclusión
3. Demografía
4. EA (solo si el paciente experimentó un EAS durante el período de selección después de firmar el FCI) (véanse las [Secciones 8.1.2](#) y [8.1.3](#) para conocer los detalles de la presentación de informes de EAS)
5. Retiro del consentimiento informado, si corresponde
6. Muerte, si aplica

Si un paciente que es un fracaso de selección experimenta un EA que no cumple con los criterios de EAS, los detalles sobre el EA se registrarán solo en los documentos fuente del investigador. En el caso de un EAS, los datos se deben registrar en los formularios tanto de EA como de EAS. No se ingresarán otros datos en la base de datos clínica de los pacientes que sean fracasos de selección.

Si un paciente es aleatorizado según la IRT, pero no inicia el tratamiento del estudio, entonces esto se debe notificar mediante el uso de la IRT.

**Nota:** Es importante tener en cuenta que el tiempo desde el diagnóstico patológico inicial (según lo definido por la fecha de la primera muestra de biopsia que contenga linfoma, según el informe de patología) hasta el D1C1 debe ser  $\leq$  28 días.

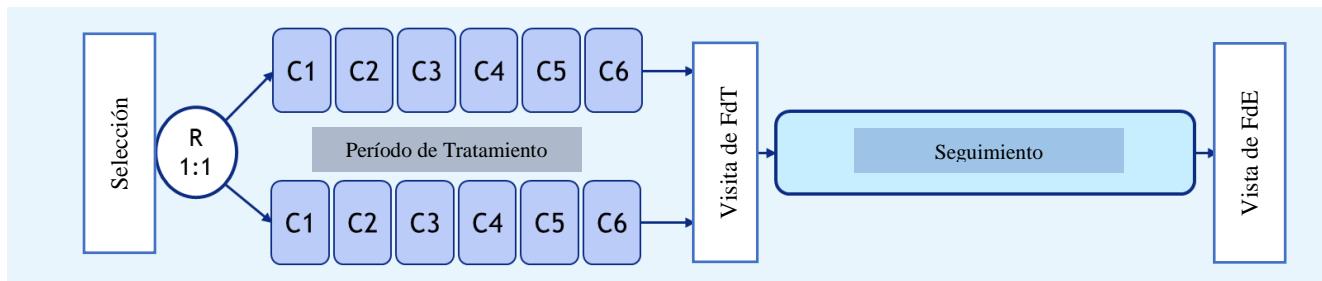
### 8.2.2 Período de Tratamiento del Estudio

El período de tratamiento comienza con la primera administración del medicamento del estudio (D1C1) y consta de 6 ciclos, cada 21 días ([Figura 8](#)). La visita de FdT o la visita de Discontinuación Anticipada del Tratamiento (ETD) se realizarán  $6 \pm 2$  semanas después del FdT, que se define como el día 21 del último ciclo de tratamiento que inició el paciente. Los pacientes que discontinúen de forma anticipada (por ejemplo, debido a progresión, EA, etc.) realizarán una visita de ETD. En cualquier caso, es obligatorio realizar una exploración por PET (PET-TC o PET-IRM) en el FdT o la ETD.

Los detalles de la administración del medicamento del estudio se describen en la [Sección 9.7.5](#)

Todas las evaluaciones especificadas en las [Secciones 13 y 14](#) se deben realizar dentro de las ventanas de las visitas aceptables ( $\pm 2$  días) en el Día 1, en el Día 8 y en el Día 15 de cada ciclo (Nota: ventana de la visita del D1C1: +1 día).

**Figura 7: Esquema del Estudio**



Abreviaturas: C = ciclos 1 - 6; FdT = final del tratamiento; FdE = final del estudio; R = aleatorización.

### 8.2.3 Período de Seguimiento

El período de Seguimiento comienza en la visita de FdT o de ETD, incluido el período de seguimiento de seguridad de 90 días. A los pacientes se les realizará el seguimiento después del FdT hasta el final del estudio. Durante los primeros hasta 60 meses, la evaluación clínica se realizará cada 3 a 6 meses y la TC (o exploraciones por IRM) cada 3 a 12 meses de acuerdo con el cronograma de evaluación ([Tabla 14](#)). Después de hasta 60 meses, los pacientes serán evaluados en cuanto a la supervivencia, nuevo tratamiento contra el linfoma (NALT), la respuesta tumoral, los AESI y SAE si el investigador sospecha una relación causal con el tratamiento del estudio y el embarazo, cada 6 meses por contacto telefónico (seguimiento extendido).

Un paciente puede ingresar de forma anticipada al período de seguimiento extendido después de los siguientes eventos:

1. Progresión/ recaída de la enfermedad confirmada según la evaluación del investigador de acuerdo con los Criterios de Respuesta de Lugano 2014
2. Inicio de NALT que no es parte del tratamiento del estudio
3. Decisión del paciente/ investigador

Las evaluaciones descriptas en la [Tabla 14](#) se deben realizar dentro de las ventanas de las visitas aceptables. Se permite una ventana de las visitas de  $\pm$  2 semanas durante todo el período de seguimiento.

### 8.2.4 Perdido Durante el Seguimiento

Los pacientes perdidos durante el seguimiento se deben registrar como tales en el FRCe. Para los pacientes que se pierden durante el seguimiento, el investigador debe mostrar la "diligencia debida" documentando en los documentos fuente los pasos realizados para contactar al paciente, por ejemplo, fechas de llamadas telefónicas, cartas registradas, etc.

## 8.3 Fundamento de la Dosificación

### 8.3.1 Tafasitamab

La dosificación de tafasitamab en este ensayo se basa en los resultados de los ensayos clínicos finalizados o en curso, así como en un estudio de toxicidad de dosis repetidas IV de 13 semanas de duración en monos cynomolgus (MOR208P008, refiérase a la versión actual del Manual del Investigador [IB]).

Como consecuencia del primer estudio realizado en seres humanos de aumento escalonado de la dosis XmAb5574-01, se identificó como segura y bien tolerada un esquema de administración inicialmente semanal de 12 mg/kg (es decir, la dosis más alta probada) ([Woyach et al. 2014](#)). En este estudio, no se alcanzó la Dosis Máxima Tolerada (DMT) y el nivel de dosis de 12 mg/kg se utilizó en todos los ensayos clínicos posteriores con un régimen inicialmente semanal durante tres ciclos de 28 días. Tafasitamab administrado a 12 mg/kg como monoterapia o en varias terapias combinadas (véase la [Sección 5.1](#) para un resumen de los ensayos clínicos) fue en

general bien tolerado y mostró un perfil de seguridad manejable. Se debe mencionar además que en una evaluación detallada de la seguridad a la exposición para los pacientes con LNH R/R basada en los resultados de los estudios clínicos MOR208C201 (tafasitamab en monoterapia) y MOR208C203 (tafasitamab en combinación con lenalidomida), no se observaron tendencias obvias para aumentar los TEAE con el aumento de la exposición (es decir, la Cmáx y el AUC). Estos resultados respaldan aún más el perfil de seguridad manejable de tafasitamab como monoterapia o en combinación con lenalidomida, independientemente de la exposición individual a tafasitamab observada.

Preclínicamente, la dosis propuesta de 12 mg/kg está respaldada por los resultados del estudio de toxicidad a dosis repetidas IV de 13 semanas de duración en monos cynomolgus (MOR208P008, referirse a la versión actual del IB). En este estudio, la toxicidad sistémica se evaluó mediante la administración de tafasitamab IV una vez a la semana durante 13 semanas, seguido de un período de recuperación de 13 semanas. Tafasitamab fue bien tolerado hasta la dosis más alta estudiada de 100 mg/kg (nivel sin efectos adversos observados [NOAEL]). Los niveles observados del medicamento (Cmáx y AUC) en el estudio de toxicidad a 100 mg/kg, el NOAEL, fueron aproximadamente 8 veces más altos que los valores humanos correspondientes a 12 mg/kg con administraciones inicialmente semanales.

En una evaluación de la respuesta a la exposición para la eficacia se demostró que para la monoterapia con tafasitamab en pacientes con LNH R/R (N = 92, MOR208C201), el aumento de la exposición se correlacionó con una mayor tasa de respuesta y una SLP prolongada. Por el contrario, en combinación con lenalidomida en pacientes con LDCBG R/R (N = 81, MOR208C203), hubo una relación de respuesta a la exposición plana para la eficacia, lo cual indica que los pacientes estaban suficientemente expuestos a tafasitamab. En base a estas consideraciones de exposición - eficacia, se espera que el régimen propuesto de tafasitamab de 12 mg/kg sea eficaz en combinación con lenalidomida además de R-CHOP, dado que se espera que proporcione una exposición similar a las observadas anteriormente.

El régimen propuesto de tafasitamab a 12 mg/kg se estableció en varios ensayos clínicos con tafasitamab como régimen tolerable y eficaz. Además, el régimen de tafasitamab planificado en este ensayo es idéntico al del estudio First-MIND de Fase Ib, en el cual la misma población de pacientes (LDCBG de diagnóstico reciente) se trata con el mismo régimen de combinación (tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP).

### 8.3.2 Lenalidomida

La dosis de lenalidomida es de 25 mg/día durante 10 días (Días 1 - 10) en combinación con R-CHOP. En el [estudio L-MIND](#) de Fase II se utilizó lenalidomida a una dosis de 25 mg/día durante 21 días en combinación con 12 mg/kg de tafasitamab. En combinación con lenalidomida, tafasitamab ha aportado poca toxicidad aditiva al perfil de seguridad conocido de lenalidomida en el L-MIND (refiérase a la [Sección 5.1.3](#)).

En el estudio ECOG-ACRIN1412 en pacientes con LDCBG de reciente diagnóstico se investigó una dosis de lenalidomida de 25 mg/día durante 10 días como parte del régimen R<sup>2</sup>-CHOP en comparación con R-CHOP ([Nowakowski et al., 2019](#)).

Una dosis de lenalidomida de 25 mg/día durante 10 días más 12 mg/kg de tafasitamab en combinación con R-CHOP también se está investigando actualmente en el estudio de Fase Ib en pacientes con LDCBG de reciente diagnóstico ([First-MIND](#)).

Las posibles modificaciones de la dosis de lenalidomida se describen en las [Secciones 10.2, 10.5 y 10.6](#).

### **8.3.3 R-CHOP**

R-CHOP-21 es la atención médica estándar y se administrará de acuerdo con los lineamientos institucionales.

## **8.4 Riesgos y Beneficios para los Pacientes y COVID-19**

### **8.4.1 Riesgos y Beneficios para los Pacientes**

En este estudio, en ambos brazos de tratamiento, todos los pacientes elegibles con puntuación de IPI/ aaIPI de riesgo intermedio - alto y alto serán tratados con 6 ciclos de R-CHOP-21 como un enfoque de tratamiento potencialmente curativo. Además, el 50% de los pacientes recibirán tafasitamab más lenalidomida en el brazo experimental como complemento de R-CHOP para mejorar potencialmente la tasa de curación y, por lo tanto, para reducir posiblemente la tasa de fracaso al tratamiento.

La evaluación del riesgo de tafasitamab y lenalidomida se basa en los datos de estudios no clínicos, así como en la experiencia clínica de los ensayos clínicos completados y en curso. Tafasitamab como agente único se toleró bien en los LCB R/R ([Jurczak et al., 2018](#)). De manera similar, tafasitamab más lenalidomida mostró un perfil de seguridad manejable en el estudio L-MIND en el LDCBG R/R ([Salles et al., 2020](#)) y recibió la aprobación de la FDA en los EE. UU. el 31 de julio de 2020.

Los efectos secundarios más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) de tafasitamab más lenalidomida en el estudio L-MIND fueron neutropenia, fatiga, anemia, diarrea, trombocitopenia, tos, pirexia, edema periférico, infección de las vías respiratorias y disminución del apetito. Los EA serios, en  $\geq 6\%$  de los pacientes, incluyeron infecciones que incluían neumonía y neutropenia febril.

Recientemente, varios ensayos clínicos han evaluado la seguridad y la eficacia de R-CHOP-21 en combinación con lenalidomida (R<sup>2</sup>-CHOP) en el LDCBG recién diagnosticado. El perfil de seguridad de R<sup>2</sup>-CHOP fue consistente con el de los medicamentos individuales y no se identificaron nuevas señales de seguridad ([Nowakowski et al., 2015; 2019; Vitolo et al., 2014; 2019](#)).

La justificación para agregar tafasitamab más lenalidomida como complemento de R-CHOP se basa en lo siguiente (véase también la [Sección 5.1](#)):

1. La combinación de tafasitamab más lenalidomida proporciona un beneficio clínico para los pacientes con LDCBG R/R como se demostró en el estudio L-MIND. Los datos de seguridad del estudio L-MIND indican que la adición de tafasitamab a lenalidomida añade poca toxicidad adicional, en función del perfil de seguridad caracterizado de lenalidomida administrada como monoterapia.
2. La acción combinada de tafasitamab y rituximab induce un aumento de ADCC y muerte celular directa.
3. Lenalidomida mejora la acción tanto de tafasitamab como de rituximab y, por lo tanto, esta combinación puede tener un potencial sinérgico.
4. Un subgrupo de pacientes con LDCBG exhibe una baja expresión de CD20 que se asocia con una supervivencia inferior. Particularmente para esos pacientes, el direccionamiento del antígeno CD19 y CD20 podría tener valor terapéutico.
5. Se espera que la seguridad de combinar tafasitamab y lenalidomida como terapia complementaria a R-CHOP sea clínicamente manejable según el estudio de Fase Ib First-MIND.

Los riesgos identificados y potenciales del tratamiento con tafasitamab más lenalidomida junto con las medidas implementadas para minimizar el riesgo para los pacientes que participan en este estudio se justifican por la posible mayor tasa de curación y la mejoría del desenlace clínico de los pacientes con LDCBG. En general, se prevé que el beneficio - riesgo general es favorable sin toxicidades importantes adicionales en comparación con el tratamiento con R-CHOP solamente.

Para obtener la última actualización de los datos de seguridad y eficacia de tafasitamab, remítase a la versión actual del IB.

#### **8.4.2 COVID-19**

El Patrocinador realizó una evaluación del riesgo exhaustiva para la implementación y realización de estudios clínicos en el contexto de la pandemia de COVID-19, con especial énfasis en la seguridad de los pacientes. Después de esta evaluación, el Patrocinador concluyó que el perfil de beneficio-riesgo de tafasitamab en sí no se ha modificado, aunque el ambiente para los pacientes y el aumento de la presión sobre el sistema sanitario están planteando nuevos desafíos y las actividades de inicio del estudio para MOR208C310 continuarán, con el objetivo de que el primer paciente sea examinado en el segundo trimestre de 2021.

El fundamento de esta decisión es el siguiente:

Los pacientes incluidos en este estudio padecen LDCBG, un cáncer agresivo de los ganglios linfáticos. Si no se trata, esta enfermedad a menudo lleva a la muerte en semanas o unos pocos meses y por lo tanto, los pacientes tienen una gran necesidad de tratamiento inmediato. MOR208C310 es un estudio de Fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que está agregando tafasitamab y lenalidomida o placebo al tratamiento estándar de atención de primera línea R-CHOP (Rituximab – ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). R-

CHOP es un tratamiento de primera línea para salvar vidas, que se debe administrar a todo paciente con la enfermedad en investigación. Si este estudio no estuviese disponible, estos pacientes aún requerirán tratamiento inmediato con R-CHOP u otro régimen y estos tratamientos con quimioterapia requerirán acceso a los hospitales. El retraso del tratamiento no sería factible, incluso en el contexto de la pandemia de COVID-19.

En conclusión, considerando la significativa necesidad médica de la población de pacientes del estudio y la conveniencia de los tratamientos ofrecidos en este estudio, el Patrocinador considera apropiado ofrecer este estudio como una opción de tratamiento adicional para los pacientes que sufren de LDCBG de primera línea durante la pandemia de COVID-19,

Medidas implementadas para garantizar la seguridad en el contexto de la pandemia de COVID-19:

1. Los investigadores considerarán los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente individual en este contexto actual cuando se decida incluirlos en el estudio clínico. Los pacientes sólo se pueden incluir en el estudio si el investigador es capaz de evaluar completamente su elegibilidad según lo requerido por el protocolo. Se respetará cualquier circunstancia específica y decisión del investigador acerca del reclutamiento de nuevos pacientes.
2. Como se define en el protocolo del estudio clínico, los pacientes con infecciones activas en curso o tratamientos recientes con vacunas a organismos vivos serán excluidos del enrolamiento. Por lo tanto, los pacientes que estén sufriendo una infección activa por COVID-19 no deben incluirse en este estudio.

La provisión del producto farmacéutico en investigación (IMP) a los centros del estudio actualmente no está en riesgo y el Patrocinador está controlando la situación de manera continua. El tafasitamab será administrado en los centros de acuerdo con el protocolo del estudio actual.

Siempre que sea posible, los pacientes con tratamientos inmunosupresores, incluidos los regímenes que contienen tafasitamab, idealmente deben completar la vacunación contra COVID-19 por lo menos 3 semanas antes del inicio del tratamiento. Aun cuando no es posible administrar una serie completa de vacunas contra COVID-19 (es decir, 2 dosis de una vacuna de ARNm) con anterioridad, las personas con tratamientos inmunosupresores pueden recibir la vacunación contra COVID-19. En función de las últimas consideraciones sobre seguridad/beneficios y en ausencia de datos o lineamientos de contrario, el patrocinador recomienda que todos los pacientes con linfoma deben recibir una vacuna contra COVID-19 no replicativa (salvo que esté explícitamente contraindicado), aceptando que quizás no se logre una protección completa debido a la inmunidad celular y/o humoral deterioradas. Para los pacientes que ya están bajo tratamiento con tafasitamab, las ventajas y desventajas de retrasar la vacunación para permitir una recuperación inmunitaria requiere detenida consideración en función de cada caso.

## **9 SELECCIÓN Y RETIRO DE PACIENTES**

El investigador o la persona designada se deben asegurar de que solo los pacientes que cumplan con todos los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión se enrolen

en el estudio. A los pacientes no se les permite participar en estudios adicionales paralelos con medicamentos o dispositivos en investigación. El patrocinador no proporciona exenciones al protocolo del ensayo clínico, dado que las desviaciones pueden tener un impacto negativo en la seguridad de los pacientes o en la integridad científica y la aceptabilidad regulatoria del ensayo clínico.

## 9.1 Criterios de Inclusión

Los pacientes considerados para participar en el ensayo clínico deben cumplir con todos los siguientes criterios:

1. Consentimiento informado escrito.
2. Edad de 18 a 80 años al momento de la firma del FCI.
3. Pacientes no tratados previamente con LDCBG positivo para CD20 comprobado por biopsia local, incluido uno de los diagnósticos siguientes según la clasificación de neoplasias linfoides de la OMS de 2016 son elegibles ([Swerdlow et al., 2016](#)):
  - a. LDCBGL, NOS, incluido el tipo de célula B del centro germinal (GCB), el tipo de células B activadas (ABC)
  - b. LCB grande rico en células T
  - c. LDCBG positivo para el virus de Epstein-Barr, NOS
  - d. LCB grande positivo para quinasa de linfoma anaplásico (ALK)
  - e. LDCBG, NOS positivo para el virus del Herpes Humano 8 (HHV8)
  - f. LCB de alto grado con MYC y reordenamientos del linfoma de células B 2 (BCL2) y/o linfoma de células B 6 (BCL6) (linfoma de doble o triple impacto). Por favor, tenga en cuenta: Los pacientes deben ser candidatos adecuados para R-CHOP. Si un investigador considera que un paciente con un linfoma de doble o triple impacto conocido (HGBL) debe recibir un tratamiento más agresivo (por ejemplo, etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorrubicina y rituximab [DA-EPOCH-R] ajustados por la dosis o ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y dexametasona (CVAD) seguidas de metotrexato y citarabina [Hyper CVAD], este paciente no se consideraría elegible para este estudio
  - g. LDCBG coexistente con linfoma folicular (LF) de cualquier grado, linfoma MALT gástrico o linfoma MALT no gástrico
  - h. LF de grado 3b
4. Disponibilidad de tejido tumoral de archivo o recién obtenido enviado para revisión patológica central retrospectiva. Por favor, tenga en cuenta: que no es necesario recibir muestras de tumores ni una revisión central del diagnóstico antes del enrolamiento en el estudio.
5. Se deben identificar hasta 6 de los ganglios objetivo más grandes, masas ganglionares u otras lesiones linfomatosas que se puedan medir en 2 diámetros mediante evaluación local de diferentes regiones corporales representativas de la carga de enfermedad general del paciente e incluir la enfermedad mediastínica y retroperitoneal, si está involucrada. En el punto basal, un ganglio mensurable debe tener más de 15 mm de diámetro más largo (LDi). La enfermedad extraganglionar mensurable se puede incluir

en las 6 lesiones medidas representativas. En el punto basal, las lesiones extraganglionares mensurables deben ser mayores de 10 mm de LD<sub>i</sub>. Todas las demás lesiones (incluida la enfermedad ganglionar, extraganglionar y evaluable) se deben seguir como enfermedad no medida como lesiones no objetivo (por ejemplo, cutáneas, GI, bazo, hígado, riñones, derrames pleurales o pericárdicos, ascitis, huesos, médula ósea). Se debe confirmar que por lo menos una lesión mensurable es positiva en la PET (puntuación de Deauville de 4 o 5) en el momento de la aleatorización mediante evaluación local.

6. Estado funcional del ECOG de 0, 1 o 2.
7. Estado del IPI de 3 a 5 (para los pacientes > 60 años de edad) o aaIPI 2 a 3 (para los pacientes ≤ 60 años de edad).
8. DTI, definido como el tiempo entre la fecha del diagnóstico del LDCBG (fecha de la primera muestra de biopsia que contenga linfoma de acuerdo con el informe de patología local) y el inicio del tratamiento (D1C1) ≤ 28 días.
9. Fracción de eyección del ventrículo izquierdo igual o mayor que el límite inferior del rango normal de la institución, evaluado por ecocardiografía local o exploración cardíaca por MUGA.
10. El paciente debe tener los siguientes criterios de laboratorio locales en la selección:
  - a. Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l (a menos que sea secundario a afectación de la médula ósea por el LDCBG)
  - b. Recuento de plaquetas ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l (a menos que sea secundario a afectación de la médula ósea por LDCBG)
  - c. Bilirrubina total en suero < 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) a menos que sea secundaria al síndrome de Gilbert o compromiso hepático documentado por el linfoma. Los pacientes con síndrome de Gilbert o compromiso hepático documentado por el linfoma se pueden incluir si su bilirrubina total es ≤ 5 veces el LSN
  - d. Alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina (ALP) ≤ 3 veces el LSN, o ≤ 5 veces el LSN en casos de afectación hepática documentada
  - e. La depuración de creatinina en suero debe ser ≥ 30 ml/ minuto medido o calculado utilizando una fórmula estándar de Cockcroft y Gault según el [Apéndice A \(Cockcroft and Gault, 1976\)](#)
11. En opinión del investigador, el paciente debe:
  - a. Ser capaz y estar dispuesto a recibir profilaxis y/o terapia adecuadas para eventos tromboembólicos, por ejemplo 81 a 325 mg diarios de aspirina o heparina de bajo peso molecular (p. ej., 40 mg de enoxaparina [4.000 UI] una vez al día por inyección subcutánea). Esto se debe a un mayor riesgo de trombosis en los pacientes tratados con lenalidomida sin profilaxis. Los pacientes que no pueden o no quieren tomar ninguna profilaxis no son elegibles
  - b. Ser capaz de comprender, otorgar su consentimiento informado escrito y cumplir con todos los procedimientos, el uso de la medicación y las evaluaciones relacionadas con el estudio

- c. No tener antecedentes de incumplimiento en relación con los regímenes médicos o ser considerado potencialmente poco confiable y/o poco cooperativo
- d. Ser capaz de comprender el motivo para cumplir con las condiciones especiales del plan de gestión de riesgos de prevención del embarazo y reconocer por escrito adherirse a este plan

12. Debido al potencial teratogénico de lenalidomida, las mujeres con capacidad de concebir (FCBP) deben:

**Aplicable en todos los países excepto en los EE. UU.:**

- a. No estar embarazada según lo confirmado por una prueba de embarazo en suero negativa en la selección y una prueba de embarazo en orina supervisada por un médico antes de comenzar la terapia del estudio
- b. Abstenerse de amamantar y donar ovocitos durante el transcurso del estudio y durante 3 meses después de la última dosis del medicamento del estudio o de acuerdo con los lineamientos locales para R-CHOP, lo que sea más prolongado
- c. Aceptar las pruebas de embarazo en curso durante el transcurso del estudio y después de que finalice la terapia del estudio. Esto se aplica incluso si el paciente aplica una abstinencia sexual completa
- d. Comprometerse con la abstinencia continua de las relaciones heterosexuales si está de conformidad con su estilo de vida (que debe ser revisado mensualmente) o aceptar usar y poder cumplir con el uso de anticonceptivos altamente eficaces sin interrupción por lo menos 4 semanas antes del inicio de los medicamentos del estudio, durante el tratamiento del estudio y durante 3 meses después de la última dosis del medicamento del estudio, o, para R-CHOP, de acuerdo con los lineamientos locales, lo que sea más prolongado.

**Aplicable en los EE.UU.:**

- e. No estar embarazada según lo confirmado por las pruebas de embarazo realizadas antes del inicio del tratamiento, dentro de los 10 - 14 días y nuevamente dentro de las 24 horas posteriores al inicio del tratamiento (incluso si la verdadera abstinencia es el método anticonceptivo elegido)
- f. Abstenerse de amamantar y donar ovocitos durante el transcurso del estudio y durante 3 meses después de la última dosis del medicamento del estudio, o de acuerdo con los lineamientos de los EE. UU. para R-CHOP, lo que demore más
- g. Aceptar las pruebas de embarazo continuas durante el transcurso del estudio (cada 3 semanas en las mujeres con ciclos menstruales regulares y cada 2 semanas en mujeres con ciclos menstruales irregulares) y después de que finalice la terapia del estudio (incluso si la abstinencia verdadera es el método anticonceptivo elegido)
- h. No quedar embarazada mientras recibe el medicamento del estudio y durante por lo menos 3 meses después de la última dosis de los medicamentos del estudio utilizando al mismo tiempo 2 métodos anticonceptivos eficaces (por lo menos un método altamente eficaz [véase el [Apéndice B](#)] y un método eficaz adicional), cada vez que mantenga actividad sexual con un hombre, comenzando por lo menos 4 semanas antes de recibir el medicamento del

estudio, mientras recibe el medicamento del estudio, durante los descansos (interrupciones de la dosis) y durante por lo menos 3 meses después de interrumpir el medicamento del estudio, o para R-CHOP , de acuerdo con los lineamientos de los EE. UU., el que sea más prolongado. La verdadera abstinencia de mantener relaciones sexuales heterosexuales también es un método anticonceptivo aceptable. También se permite el uso de anticoncepción de emergencia

13. Los participantes de sexo masculino deben:

**Aplicable en todos los países excepto en los EE. UU.:**

- a. Utilizar un método anticonceptivo de barrera eficaz sin interrupción si el paciente es sexualmente activo con una FCBP. Los participantes de sexo masculino se deben abstener de donar esperma durante la participación en el estudio y durante 3 meses después de la última dosis del medicamento del estudio, o de acuerdo con los lineamientos locales para R-CHOP, lo que sea más prolongado

**Aplicable en los EE.UU.:**

- b. Utilizar un condón de látex o sintético cada vez que tenga relaciones sexuales con una FCBP. La verdadera abstinencia (véase el [Apéndice B](#)) de mantener relaciones sexuales heterosexuales también es un método anticonceptivo aceptable. También se permite el uso de anticoncepción de emergencia. Los participantes de sexo masculino se deben abstener de donar esperma durante la participación en el estudio y durante 3 meses después de la última dosis del medicamento del estudio, o de acuerdo con los lineamientos de los EE. UU. para R-CHOP, lo que sea más prolongado

## 9.2 Criterios de Exclusión

Los pacientes deben ser excluidos de participar en este ensayo clínico si cumplen con alguno de los siguientes criterios:

1. Cualquier otro tipo histológico de linfoma de acuerdo con la clasificación de neoplasias linfoides de la OMS de 2016, por ejemplo, linfoma mediastínico primario (tílmico) de células B grandes, linfoma de Burkitt, LCB, inclasificable, con características intermedias entre el LDCBG y el linfoma de Hodgkin clásico (linfoma de la zona gris); linfoma de derrame primario; LDCBG cutáneo primario, tipo pierna; LDCBG primario del SNC; LDCBG que surge de LLC o linfoma de baja malignidad.
2. Antecedentes de radioterapia a  $\geq 25\%$  de la médula ósea por otras enfermedades.
3. Antecedentes de neoplasias malignas no hematológicas previas, excepto por lo siguiente:
  - a. Neoplasia maligna tratada con intención curativa y sin evidencia de enfermedad activa presente durante más de 2 años antes de la selección
  - b. Melanoma lentigo maligno adecuadamente tratado sin evidencia actual de enfermedad o cáncer de piel no melanomatoso adecuadamente controlado.
  - c. Carcinoma *in situ* adecuadamente tratado sin evidencia actual de enfermedad
4. Pacientes con:

- a. Resultado positivo de la prueba local durante la selección para hepatitis C (prueba serológica de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C [VHC]) y una prueba positiva para el ARN del VHC. Los pacientes con serología positiva deben haber sido evaluados a nivel local para el ARN del VHC y son elegibles, en caso de que los resultados de la prueba del ARN del VHC sean negativos
- b. Resultado positivo de la prueba local durante la selección de infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) (definida por la positividad del antígeno de superficie de la hepatitis B [HBsAg]). Pacientes con infección por VHB oculta o previa (definida como HBsAg negativo y anticuerpo nuclear de la hepatitis B total positivo [HBcAb]) se pueden incluir si el ADN del VHB era indetectable (resultado de la prueba local), siempre que estén dispuestos a someterse a pruebas de ADN continuas como se describe en las [Tablas 13 y 14](#). La profilaxis antiviral se puede administrar según los lineamientos institucionales. Los pacientes que tienen títulos protectores para los anticuerpos de superficie de la hepatitis B (HBsAb) después de la vacunación o hepatitis B previa pero curada son elegibles
- c. Seropositivo (prueba local durante la selección) o antecedentes de infección viral activa por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- d. Infección sistémica bacteriana, viral, micótica u otra infección activa conocida en el momento de la selección, incluidos los pacientes con sospecha de tuberculosis activa o latente (confirmada por un ensayo de liberación de interferón gamma positivo)
- e. Resultados positivos para el virus linfotrófico T humano 1 (HTLV-1). Se requiere la prueba de HTLV durante la selección para los pacientes en centros en países endémicos (Japón y Melanesia y países de la cuenca del Caribe, América del Sur, América Central y África subsahariana)
- f. Afectación conocida del linfoma en el SNC
- g. Antecedentes o evidencia de enfermedad cardiovascular, del SNC y/u otra enfermedad sistémica clínicamente significativa que, en opinión del investigador, impediría la participación en el estudio o comprometería la capacidad del paciente para otorgar su consentimiento informado
- h. Antecedentes o evidencia de problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa – galactosa
- i. Vacunación con vacunas vivas en los 21 días anteriores a la aleatorización en el estudio
- j. Cirugía mayor hasta 21 días antes de la firma del FCI, a menos que el paciente esté recuperado en el momento de firmar el FCI
- k. Cualquier terapia sistémica y/o terapia en investigación contra el linfoma antes del inicio del D1C1, excepto para el tratamiento previo a la fase permitido definido en la [Sección 9.6](#).
- l. Contraindicación para cualquiera de los componentes individuales de R-CHOP, incluida la recepción previa de antraciclinas
- m. Embarazo o lactancia

- n. Antecedentes de hipersensibilidad a cualquier componente de R-CHOP, a lenalidomida, a compuestos de composición biológica o química similar a tafasitamab, IMiDs® y/o los excipientes contenidos en las formulaciones de los medicamentos del estudio

## 9.3 Restricciones

**Nota:** Lenalidomida está relacionada estructuralmente con talidomida. Talidomida es una sustancia teratogénica humana conocida que causa defectos de nacimiento severos que ponen en riesgo la vida. Si se recibe lenalidomida durante el embarazo, se puede esperar un efecto teratogénico. Por tanto, lenalidomida está contraindicada durante el embarazo. En las FCBP lenalidomida está contraindicada a menos que se cumplan las condiciones para la prevención del embarazo (véase el [Apéndice C](#)).

Los pacientes se deben abstener de donar sangre durante el transcurso del estudio y durante 3 meses después de la última dosis del medicamento del estudio.

### 9.3.1 Restricciones Aplicables en todos los Países excepto en los EE. UU.:

Todos los hombres y todas las mujeres con capacidad de concebir deben recibir asesoramiento sobre la necesidad de evitar el embarazo.

1. Los pacientes deben ser capaces de cumplir con los requisitos de uso seguro de lenalidomida.
2. Los pacientes deben recibir un folleto educativo y una tarjeta del paciente adecuados.

Se aplican las siguientes restricciones mientras el paciente recibe los medicamentos del estudio y durante los momentos especificados antes y después:

1. Las FCBP deben utilizar métodos anticonceptivos confiables por lo menos 4 semanas antes del inicio de los medicamentos del estudio hasta 3 meses después de la discontinuación de los medicamentos del estudio o, para R-CHOP, de acuerdo con los lineamientos locales, lo que sea más prolongado. Los métodos anticonceptivos aceptables incluyen abstinencia verdadera, implante, ligadura de trompas, sistema intrauterino liberador de levonorgestrel, depósito de acetato de medroxiprogesterona, píldoras inhibidoras de la ovulación con progesterona sola (es decir, desogestrel) y pareja con vasectomía (la vasectomía debe haber sido confirmada por 2 análisis de semen negativos). Todos estos métodos anticonceptivos se deben utilizar en combinación con el uso de un condón por parte de su pareja sexual de sexo masculino para las relaciones sexuales. Nota: los implantes y los sistemas intrauterinos liberadores de levonorgestrel están asociados con un mayor riesgo de infección en el momento de la inserción y sangrado vaginal irregular. Se deben considerar los antibióticos profilácticos, especialmente en los pacientes con neutropenia.
2. La abstinencia verdadera si es parte del estilo de vida preferido y habitual del paciente. La abstinencia periódica (por ejemplo, métodos de calendario, ovulación, sintotérmico, posovulación), la declaración de abstinencia durante la exposición al

producto en investigación y el coito interrumpido no son métodos anticonceptivos aceptables. Si la FCBP desea quedar embarazada, se le debe advertir que coordine la congelación de los ovocitos antes de comenzar el tratamiento del estudio.

3. Los pacientes de sexo masculino deben evitar las relaciones sexuales sin protección con una FCBP durante el tratamiento con los medicamentos del estudio y durante un período de reposo farmacológico de 3 meses de duración. Los pacientes se deben abstener de donar esperma desde el inicio de la dosificación hasta 3 meses después de la discontinuación de los medicamentos del estudio. Si los pacientes de sexo masculino desean engendrar hijos, se les debe aconsejar que hagan arreglos para la congelación de las muestras de esperma antes del inicio del tratamiento del estudio.

### **9.3.2 Restricciones Aplicables en los EE. UU.:**

1. Todos los hombres y todas las mujeres con capacidad de concebir deben recibir asesoramiento sobre la necesidad de evitar el embarazo, incluidos los requisitos de anticoncepción (mujeres), los requisitos de anticoncepción de barrera (hombres), abstinencia verdadera y anticoncepción de emergencia.
2. Los pacientes deben ser capaces de cumplir con los requisitos del uso seguro de lenalidomida.
3. Los pacientes deben recibir un folleto educativo adecuado para el paciente y una tarjeta del paciente. Se aplican las siguientes restricciones mientras el paciente recibe los medicamentos del estudio y durante los períodos especificados antes y después:
  - a. Las FCBP deben usar al mismo tiempo 2 métodos anticonceptivos eficaces (por lo menos un método altamente eficaz y un método eficaz, véase el [Apéndice B](#)) cada vez que mantenga relaciones sexuales con un hombre, comenzando por lo menos 4 semanas antes de recibir el medicamento del estudio, mientras recibe el medicamento del estudio, durante los descansos (interrupciones de la dosis) y durante por lo menos 3 meses después de dejar de recibir el medicamento del estudio. La verdadera abstinencia (véase el [Apéndice B](#)) de mantener relaciones sexuales heterosexuales también es un método anticonceptivo aceptable. También se permite el uso de anticoncepción de emergencia. Si las FCBP desean quedar embarazadas, se les debe aconsejar que hagan arreglos para congelar los ovocitos antes del inicio del tratamiento del estudio.
  - b. Los pacientes de sexo masculino deben usar condón de látex o sintético cada vez que mantengan relaciones sexuales con una FCBP mientras reciben el medicamento del estudio, durante los descansos (interrupciones de la dosis) y durante por lo menos 3 meses después de dejar de recibir el medicamento del estudio. La verdadera abstinencia (véase el [Apéndice B](#)) de mantener relaciones sexuales heterosexuales también es un método anticonceptivo aceptable. Se permite el uso de anticonceptivos de emergencia.

## 9.4 Criterios de Retiro y Terminación

### 9.4.1 Discontinuación del Tratamiento del Estudio únicamente

Los pacientes deben discontinuar el tratamiento de forma permanente si se encuentran en alguna de las siguientes circunstancias:

- Progresión de la enfermedad confirmada según la evaluación del investigador de acuerdo con los Criterios de Respuesta de Lugano 2014
- Uso de cualquier NALT que no sea parte del tratamiento del estudio
- Cualquier afección médica que, a criterio del investigador, pueda poner en peligro la seguridad del paciente si continúa recibiendo el tratamiento del estudio
- Toxicidad inaceptable
- Embarazo
- Decisión del paciente/investigador

Los pacientes que discontinúen el tratamiento del estudio de forma anticipada completarán su visita de ETD.

Se alienta a los investigadores a mantener a un paciente que experimente beneficios clínicos en el estudio, a menos que una toxicidad significativa coloque al paciente en riesgo o que los casos repetidos de incumplimiento de rutina coloquen en riesgo los resultados del estudio.

El Patrocinador no tiene planes de proporcionar tafasitamab u otras intervenciones del estudio a los pacientes después de la conclusión del estudio o de cualquier retiro anticipado. Los pacientes del brazo de control (R-CHOP) no pueden realizar el cruce para recibir tafasitamab.

### 9.4.2 Discontinuación de la Participación en el Estudio

Un investigador tiene el derecho de discontinuar a un paciente del estudio por cualquier afección médica que el investigador determine que puede poner en peligro la seguridad del paciente si él/ella continúa en el estudio; en caso de progresión de la enfermedad; por motivos de incumplimiento (por ejemplo, dosis, visitas omitidas); si la paciente queda embarazada; o si el investigador determina que es lo mejor para el paciente.

Los pacientes tienen derecho a retirarse o discontinuar de forma voluntaria el estudio en cualquier momento y por cualquier motivo. A los pacientes que se retiren o discontinúen la participación en el estudio (y no solo el tratamiento del estudio) no se les realizará el seguimiento por ningún motivo después de que se haya retirado el consentimiento.

Si se produce tal retiro, o si el paciente no regresa a las visitas, el investigador debe determinar el motivo principal del retiro anticipado del estudio del paciente y registrar la información en el FRCe. Si el motivo del retiro es un EA, el monitorio debe continuar hasta que el desenlace sea evidente, a menos que el paciente haya retirado el consentimiento para participar en el estudio. El evento específico o el (los) resultado(s) de la prueba se deben registrar en el FRCe.

#### **9.4.3 Terminación del Ensayo Clínico o del Centro del Ensayo Clínico**

Los investigadores y el patrocinador se reservan el derecho de terminar el estudio en cualquier momento en un centro del estudio clínico determinado. El patrocinador también tiene el derecho de terminar todo el estudio en cualquier momento o de interrumpir temporalmente el enrolamiento y/o la dosificación de los pacientes ya enrolados para una evaluación posterior.

En caso de que sea necesaria la terminación de un centro del estudio clínico determinado o de todo el estudio, entonces los procedimientos se coordinarán con todas las partes involucradas. Al terminar a un centro del estudio, o todo el estudio, el patrocinador y los investigadores se asegurarán de que se preste la debida consideración a la protección de los intereses de los pacientes. Los Comités de Revisión Institucional (CRI)/ Comités de Ética Independiente (CEI) y las autoridades competentes serán notificadas de la terminación anticipada de conformidad con los requisitos regulatorios correspondientes.

#### **9.5 Tratamiento de los Pacientes**

Cada investigador es responsable de garantizar que las entregas del (de los) IMP y otros materiales del ensayo clínico del patrocinador se reciban, registren, manipulen y almacenen completa y correctamente de forma segura y adecuada de conformidad con todos los lineamientos regulatorias correspondientes, y utilizado(s) de conformidad con este protocolo del ensayo clínico y los planes relacionados.

#### **9.6 Tratamiento en Fase Previa**

En el caso de los pacientes que necesitan urgentemente, se permite un tratamiento previo a la fase antes de iniciar el tratamiento del estudio en el D1C1, el uso de esteroides (por ejemplo, 25 a 100 mg/día de prednisona oral o equivalente) durante un máximo de 7 días con o sin rituximab ( $375 \text{ mg/m}^2$ ) o vincristina (por ejemplo, 1 mg) después de que se hayan realizado las investigaciones tumorales (imágenes, muestras de sangre) para la selección.

Las evaluaciones de PET/TC y PET/IRM basales deben realizarse antes de la administración de corticoesteroides, rituximab o vincristina. Solo en circunstancias excepcionales y a criterio del investigador, el tratamiento en fase previa con corticoesteroides se puede iniciar antes de las evaluaciones de PET/TC o PET/IRM basales.

Cualquier tratamiento previo a la fase se debe documentar y justificar de forma adecuada en los datos fuente del paciente y en el FRCe. Nota: si se administra rituximab o vincristina como parte del tratamiento previo a la fase, se debe omitir en el D1C1.

#### **9.7 Fase de Tratamiento del Estudio**

Un ciclo de tratamiento completo se define como 21 días calendario durante el cual se administrarán tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP (brazo experimental) o placebo de tafasitamab (solución salina al 0,9%), placebo de lenalidomida y R-CHOP (brazo de control) de acuerdo con el siguiente plan.

### **9.7.1 Premedicación para las Infusiones de Tafasitamab/ Placebo - Profilaxis de la RRI**

Las infusions de tafasitamab/ placebo se deben administrar a pacientes bien hidratados después de la premedicación con acetaminofeno oral (por ejemplo, 650 - 1000 mg), un antihistamínico tales como clorhidrato de difenhidramina (50 - 100 mg) y glucocorticosteroides (por ejemplo, 100 mg de prednisona IV o prednisolona o equivalente) 30 - 60 minutos antes de comenzar en el ciclo 1. Nota: la dosis de esteroides del Día 1 que forma parte de CHOP (100 mg de prednisona o prednisolona o equivalente, IV o VO) se puede utilizar como un componente de la premedicación antes de la infusión de tafasitamab/ placebo.

La premedicación es obligatoria para el primer ciclo (Día 1, Día 8, Día 15). En el caso de los pacientes que no experimentan RRI de Grado  $\geq 2$ / síndrome de liberación de citoquinas (CRS) de Grado  $\geq 1$  a tafasitamab/ placebo durante el primer ciclo, la premedicación será opcional para las infusiones posteriores del anticuerpo/ placebo a criterio del investigador. De lo contrario, la premedicación se debe continuar para las administraciones posteriores.

### **9.7.2 Premedicación para Infusiones de Tafasitamab/Placebo y Rituximab después de una Reacción Alérgica o Hipersensibilidad de Grado 2**

Para los ciclos subsiguientes, la premedicación con tafasitamab/placebo y rituximab debe incluir acetaminofeno oral (p. ej.: 650-1000 mg), un antihistamínico como difenhidramina clorhidrato (50-100 mg) y glucocorticoides (p. ej.: 100 mg IV de prednisona o prednisolona o equivalente) 30-60 minutos antes de la infusión.

### **9.7.3 Brazo experimental: Tafasitamab más Lenalidomida Además de R-CHOP**

El tratamiento del estudio consistente en tafasitamab más lenalidomida y R-CHOP se administrará en seis ciclos de 21 días (véase la [Tabla 7](#) y la [Figura 8](#) que figura a continuación).

**Tabla 7: Tratamiento con Tafasitamab más Lenalidomida Además de R-CHOP\***

<b>Medicamento</b>	<b>Dosis</b>	<b>Días de dosificación (ciclo de 21 días)</b>
Tafasitamab	12 mg/kg IV	1, 8, 15
Lenalidomida**	25 mg/día VO	1 - 10
Rituximab o un biosimilar aprobado a nivel local***	375 mg/m <sup>2</sup> IV	1
Ciclofosfamida	750 mg/ m <sup>2</sup> IV	1
Doxorrubicina	50 mg/m <sup>2</sup> IV	1
Vincristina	1,4 mg/m <sup>2</sup> (max 2,0 mg en total) IV	1
Prednisona/ Prednisolona	100 mg/día VO	1-5

Abreviaturas: IV = por vía intravenosa; VO = por vía oral. R-CHOP=rituximab - ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona

\* De acuerdo con la práctica local, el ASC para administración de R-CHOP se puede limitar a 2 m<sup>2</sup>.

\*\* Lenalidomida: Los pacientes se autoadministrarán una dosis inicial de 25 mg de lenalidomida oral al día en los Días 1 - 10 de cada ciclo de 21 días. Se permite la modificación de la dosis debido a una toxicidad en pasos de 5 mg en cada ciclo. La dosis mínima de lenalidomida es de 10 mg. Por favor, refiérase a la [Sección 10.2](#) para conocer los lineamientos de la reducción de la dosis de lenalidomida/ placebo.

\*\*\* Durante el estudio, sólo se utilizará un producto de rituximab IV para un mismo paciente, en la medida de lo posible.

#### **9.7.4 Brazo de Control: Placebo de Tafasitamab y Placebo de Lenalidomida Además de R-CHOP**

El tratamiento del estudio que consiste en placebo de tafasitamab y placebo de lenalidomida además de R-CHOP se administrará en seis ciclos de 21 días (véase la [Tabla 8](#) que figura a continuación).

**Tabla 8: Tratamiento con Placebo de Tafasitamab y Placebo de Lenalidomida Además de R-CHOP\***

Medicamento	Dosis	Días de dosificación (ciclo de 21 días)
Placebo de tafasitamab (solución salina al 0,9%)	N/A	1, 8, 15
Placebo de lenalidomida	N/A	1 - 10
Rituximab o un biosimilar aprobado a nivel local**	375 mg/m <sup>2</sup> IV	1
Ciclofosfamida	750 mg/ m <sup>2</sup> IV	1
Doxorrubicina	50 mg/m <sup>2</sup> IV	1
Vincristina	1,4 mg/m <sup>2</sup> (máx 2,0 mg en total) IV	1
Prednisona/ Prednisolona	100 mg/día VO	1 - 5

Abreviaturas: IV = por vía intravenosa; N/A= no applicable; VO = por vía oral; R-CHOP=rituximab - ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona.

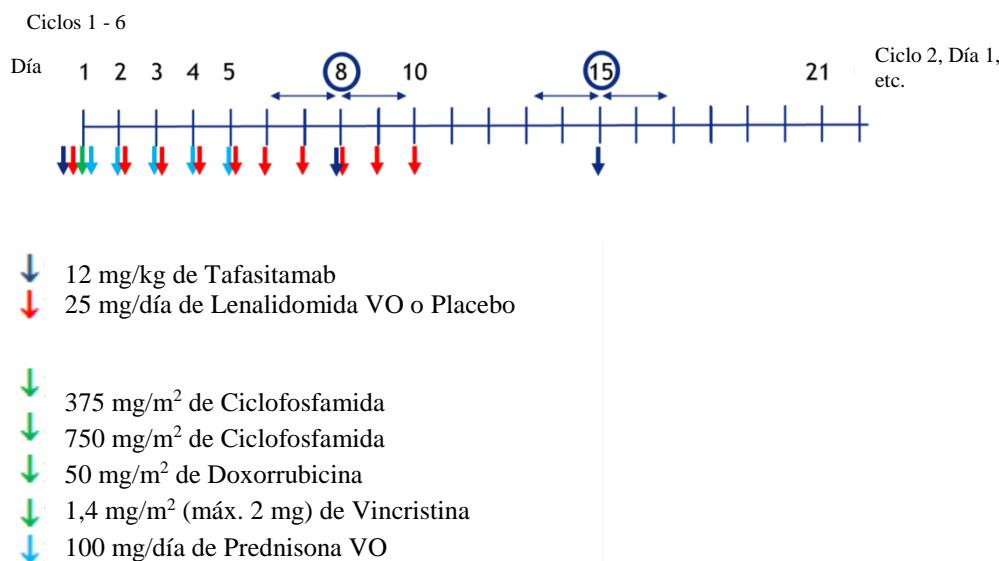
\* De acuerdo con la práctica local, el ASC para administración de R-CHOP se puede limitar a 2 m<sup>2</sup>.

\*\* Durante el estudio, sólo se utilizará un producto de rituximab IV para un mismo paciente, en la medida de lo posible

#### **9.7.5 Esquema de Administración de los Medicamentos del Estudio**

En la [Figura 8](#) que figura a continuación se describen los puntos temporales de administración de cada componente del tratamiento en cada ciclo.

**Figura 8: Esquema de Administración de Tafasitamab/ Placebo más Lenalidomida/ Placebo Además de R-CHOP**



Abreviaturas: VO = por vía oral; R-CHOP=rituximab - ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona.

Nota: Todos los componentes del tratamiento del estudio deben comenzar el mismo día, pero se pueden administrar durante 2 días como máximo (por ejemplo, infusión de tafasitamab/ placebo en el Día 1 y comenzar R-CHOP en el Día 2). El Día 1 se define como el inicio de cualquier componente del tratamiento del estudio. Dentro de un ciclo, la administración de tafasitamab/ placebo se puede cambiar durante  $\pm$  2 días como máximo (por favor, véase la Figura 8). Siempre que sea posible, se debe seguir el intervalo de dosificación de 21 días entre las administraciones de R-CHOP para mantener la intensidad de la dosis de R-CHOP. Cada retraso de la dosis y las modificaciones de la dosis de cualquier componente del medicamento del estudio se deben documentar en el FRCe.

## 9.8 Producto(s) Medicinal(es) en Investigación

### 9.8.1 Tafasitamab/Placebo

#### 9.8.1.1 Suministros de Tafasitamab

En el caso de este estudio, el Patrocinador suministrará el IMP tafasitamab.

#### 9.8.1.2 Forma de Dosificación de Tafasitamab, Envasado, Almacenamiento y Preparación

Los centros del estudio deben almacenar los viales de tafasitamab en refrigeración a una temperatura de 2° C a 8° C (35,6° F a 46,4° F) en su envase original en una instalación de almacenamiento adecuada accesible solo para el personal del centro del estudio. El medicamento

(DP) tafasitamab es un liofilizado amarillento que se presenta en viales de vidrio de 20 ml de un solo uso. Cada vial contiene 200 mg de tafasitamab para reconstituir con 5 ml de agua para preparaciones injectables (WFI).

La reconstitución produce 40 mg/ml de tafasitamab en citrato de sodio 25 mM, 200 mM de trehalosa y polisorbato 20 al 0,02% (w/v) a pH 6,0. Cada vial del producto está destinado a administrar 200 mg de tafasitamab en 5 ml de solución reconstituida. La solución después de la reconstitución es de incolora a ligeramente amarilla y esencialmente libre de partículas extrañas; puede contener algunas partículas blancas o blanquecinas relacionadas con el producto.

Para su administración, tafasitamab se diluirá en un recipiente para infusión de 250 ml disponible a nivel comercial con cloruro de sodio al 0,9% (w/v) para inyección. Las infusiones individuales de tafasitamab se prepararán en condiciones asepticas y se administrarán en el centro del estudio, de acuerdo con las instrucciones del patrocinador, que se proporcionarán en un Manual de Manipulación del Medicamento. En general, se debe utilizar un vial de tafasitamab tan pronto como sea posible después de la reconstitución con WFI; cualquier solución que quede en el vial se debe desechar. Después de la dilución para infusión, la administración de tafasitamab se debe realizar lo antes posible. Los tiempos y condiciones máximos de almacenamiento permitidos se detallarán en el Manual de Manipulación del Medicamento.

#### **9.8.1.3 Envasado, Almacenamiento y Preparación de Placebo de Tafasitamab en una Farmacia No Ciega**

Se preparará un recipiente para infusión de 250 ml disponible a nivel comercial con cloruro de sodio al 0,9% (w/v) para inyección, como se describe en el Manual de Manipulación del Medicamento para infusión, como placebo de tafasitamab. Para este estudio, el patrocinador no proporcionará cloruro de sodio al 0,9%.

#### **9.8.1.4 Administración de Tafasitamab/ Placebo**

Se administrará tafasitamab (a una dosis de 12 mg/kg de peso corporal)/ placebo (cloruro de sodio al 0,9%) por vía IV durante 6 ciclos. Cada ciclo de 21 días consistirá en infusiones de tafasitamab/ placebo en los Días 1, 8 y 15, es decir, cada paciente será tratado con un máximo de 18 infusiones de tafasitamab/ placebo durante los 6 ciclos. Como se describe en la [Sección 9.7.1](#), la premedicación es obligatoria para el primer ciclo (Día 1, Día 8, Día 15). Para los pacientes que no experimentan RRI de Grado  $\geq 2$ / CRS de Grado  $\geq 1$  con tafasitamab/ placebo durante el primer ciclo, la premedicación será opcional para las infusiones posteriores del anticuerpo a criterio del investigador. De lo contrario, la premedicación se debe continuar para las administraciones posteriores.

En el caso de la primera infusión, utilice una velocidad de infusión de 70 ml/h durante los primeros 30 minutos, luego aumente la velocidad para que la infusión se administre dentro de 1,5 a 2,5 horas. Administre todas las infusiones posteriores en un plazo de 1,5 a 2 horas. Tafasitamab/ placebo NO se debe administrar como una inyección IV o en bolo.

Los cronogramas de aumento escalonado de la velocidad de infusión en este protocolo y el Manual de Manipulación del Medicamento son recomendaciones. Si es necesario, el investigador debe utilizar su criterio clínico para optimizar la seguridad del paciente.

### **9.8.1.5 Monitoreo del Paciente Durante la Infusión de Tafasitamab/ Placebo**

Los signos vitales se deben medir como se describe en la [Tabla 12](#). Todas las medidas de respaldo compatibles con la atención óptima del paciente se proporcionarán durante todo el estudio de acuerdo con los estándares de la institución.

Durante la administración de tafasitamab/ placebo se deben observar las precauciones para la anafilaxia. El equipo de reanimación de emergencia y las medicaciones deben estar fácilmente disponibles. También deben estar disponibles medidas de respaldo adicionales que pueden incluir, entre otras, epinefrina, antihistamínicos, corticosteroides, fluidos IV, vasopresores, oxígeno, broncodilatadores, difenhidramina y acetaminofeno (paracetamol).

## **9.8.2 Lenalidomida/ Placebo**

### **9.8.2.1 Suministros de Lenalidomida/ Placebo**

El patrocinador proporcionará el IMP lenalidomida en forma de cápsulas en varias concentraciones de dosis o placebo para administración oral como se describe en el Manual de Manipulación del Medicamento.

### **9.8.2.2 Administración de Lenalidomida/ Placebo**

Los pacientes se autoadministrarán una dosis inicial de 25 mg de lenalidomida oral/ placebo al día en los Días 1 - 10 de cada ciclo de 21 días. La dosis de lenalidomida/ placebo se puede disminuir de acuerdo con los lineamientos descriptos en la [Sección 10.2](#). Se debe advertir a los pacientes que tomen lenalidomida/ placebo aproximadamente a la misma hora todos los días, con o sin alimentos.

Los sujetos con disfunción renal moderada (depuración de creatinina  $\geq 30$  ml/min pero  $< 60$  ml/min, calculada según la fórmula de Cockcroft-Gault) en el enrolamiento del estudio se controlarán atentamente, según las pautas institucionales.

## **9.9 R-CHOP como Atención Médica Estándar**

R-CHOP es la atención médica estándar y se administrará de acuerdo con los lineamientos institucionales. En el caso de este estudio el patrocinador no proporcionará R-CHOP a menos que lo requieran los requisitos locales.

### **9.9.1 Administración de R-CHOP**

Se recomienda administrar rituximab IV aproximadamente 30 minutos después de la infusión de tafasitamab/ placebo, seguido de la quimioterapia CHOP, que se administrará aproximadamente 30 minutos después del final de la infusión de rituximab. Preferiblemente, todos los componentes

del tratamiento del estudio deben comenzar el mismo día. Sin embargo, (R)-CHOP se puede administrar en el Día 2 del ciclo si la duración de la infusión de tafasitamab/ placebo requiere la administración de (R)-CHOP al día siguiente.

Durante el estudio, sólo se utilizará un producto de rituximab IV para un mismo paciente, en la medida de lo posible.

Siempre que sea posible, se debe seguir el intervalo de dosificación de 21 días entre las administraciones de R-CHOP para mantener la intensidad de la dosis de R-CHOP.

## **9.10 Enmascaramiento**

Este es un estudio doble ciego; por lo tanto, los pacientes, los investigadores y los miembros del equipo del estudio permanecerán ciegos a la asignación del tratamiento. Ningún miembro del equipo de estudio del Patrocinador o de la CRO que maneje los datos tendrá acceso al esquema de aleatorización hasta el momento del análisis primario.

Las medicaciones del estudio en investigación serán idénticos y se presentarán en el mismo envase para asegurar el enmascaramiento de la medicación del estudio. Las cápsulas de lenalidomida/ placebo se administrarán de forma ciega directamente en el centro de investigación. Para mantener el ciego para la infusión de tafasitamab/ placebo, un tercero no involucrado (es decir, el farmacéutico no ciego en el centro de investigación) no estará ciego a la asignación de tafasitamab/ placebo y preparará tafasitamab o placebo para un paciente, de acuerdo con las instrucciones específicas proporcionadas por el Patrocinador en el Manual de Manipulación del Medicamento y en el esquema de aleatorización. Solo el farmacéutico no ciego conocerá los detalles de la aleatorización/ tratamiento. Los datos que potencialmente puedan desenmascarar la asignación del tratamiento se manejarán con especial cuidado para garantizar que se mantenga la integridad del ciego y se reduzca al mínimo la posibilidad de sesgo. Esto incluirá la adopción de disposiciones especiales, tales como separar los datos en cuestión de la vista de los investigadores, el equipo clínico u otras personas, según corresponda, hasta el momento del cierre y/o desenmascaramiento de la base de datos.

## **9.11 Métodos para desenmascarar el estudio**

En circunstancias normales, el ciego no se debe revelar. El ciego se debe revelar solo si el tratamiento/ curso de acción de emergencia específico se dictará al conocer el estado del tratamiento del paciente. En dichos casos, el investigador puede, en caso de emergencia, determinar la identidad del tratamiento a través del sistema de la IRT. Se recomienda que el investigador se ponga en contacto con el patrocinador o su persona designada, si es posible, para analizar la situación particular antes de revelar el ciego.

En caso de que se revele el ciego se debe informar al patrocinador tan pronto como sea posible. La fecha, la hora y el motivo del desenmascaramiento se deben documentar en los documentos fuente. La documentación recibida del proveedor que indica la revelación del código se debe

conservar con los documentos fuente del paciente de manera segura. Un paciente cuya asignación del tratamiento ha sido desenmascarada puede continuar el tratamiento del estudio si recibe un beneficio clínico y el paciente debe continuar regresando a las evaluaciones programadas del estudio. El simple ciego (es decir, el paciente permanece ciego a la asignación del tratamiento) se debe mantener siempre que la seguridad del paciente no se vea comprometida. Ejemplos de personal que puede no estar ciego durante el estudio son:

1. El IDMC y los bioestadísticos y programadores estadísticos independientes que son responsables de preparar tablas, listados y gráficos interinos para la revisión del IDMC. Los procedimientos de desenmascaramiento y el control de los datos no ciegos se describen en el estatuto del IDMC.
2. Personal del laboratorio central que realiza el análisis de PK o de inmunogenicidad.
3. El equipo de seguridad del Patrocinador y su(s) proveedor(es) responsable(s) de cumplir con los requisitos regulatorios de presentación de informes de sospechas de reacciones adversas serias e inesperadas (SUSAR).
4. En caso de un problema de seguridad urgente, el personal del centro del ensayo clínico y el patrocinador pueden no estar ciegos, si se necesita la información de la asignación del tratamiento para determinar acciones adicionales para abordar el problema de seguridad urgente (por ejemplo, evento que ponga en riesgo la vida, error en la medicación, tal como una sobredosis accidental).

## **9.12 Medicación Concomitante**

Para conocer las posibles interacciones farmacológicas de lenalidomida o R-CHOP o de cualquier medicación concomitante, por favor, refiérase al respectivo resumen de las características del producto (SmPC) o a la Información para la Prescripción correspondiente (sección Interacciones Farmacológicas).

### **9.12.1 Medicación Previa y Concomitante**

Los corticosteroides para el control de los síntomas administrados/ recibidos dentro de las 3 semanas anteriores a la firma del FCI se registrarán en el FRCE. Los pacientes pueden continuar con las medicaciones que estaban recibiendo en el momento de la selección. Los pacientes pueden recibir medicaciones concomitantes que están médica mente indicadas como atención médica estándar para el tratamiento de síntomas y enfermedades intercurrentes tales como diabetes, hipertensión, asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los pacientes también pueden recibir terapia para mitigar los efectos secundarios del tratamiento del estudio según esté clínicamente indicado, así como los cuidados paliativos según los lineamientos institucionales. Todas las medicaciones concomitantes se deben registrar en el FRCE de acuerdo con el Cronograma de Evaluaciones.

### **9.12.2 G-CSF**

Según los lineamientos de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN), CHOP pertenece a los regímenes de quimioterapia con un riesgo intermedio de neutropenia febril. Existe el potencial de un aumento del riesgo de neutropenia con la adición de anticuerpos monoclonales tales como

rituximab o tafasitamab, así como lenalidomida. Para mitigar el riesgo de neutropenia febril, la profilaxis de la neutropenia primaria con G-CSF o G-CSF pegilado (Peg-G-CSF) es obligatoria en este estudio. La formulación y la duración se ajustarán a la práctica local, pero deberán ser como mínimo de 7 días o hasta la recuperación de los neutrófilos en el caso de los pacientes que reciban la formulación no pegilada. Se recomienda administrar G-CSF o Peg-G-CSF hasta 72 horas después de la administración de R-CHOP.

#### **9.12.3 Profilaxis del Tromboembolismo Venoso**

La profilaxis del tromboembolismo venoso (TEV) es obligatoria para todos los pacientes debido al aumento del riesgo de trombosis en los pacientes tratados con lenalidomida sin profilaxis. Los pacientes deben recibir, por ejemplo, 81 a 325 mg de aspirina VO al día o una heparina de bajo peso molecular (p. ej., 40 mg de enoxaparina [4.000 UI] una vez al día por inyección subcutánea). Según las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), se recomienda encarecidamente la profilaxis del TEV con HBPM en pacientes de alto riesgo que reciben regímenes basados en lenalidomida. Los pacientes con antecedentes de TEV o trombofilia pueden participar si están dispuestos a recibir anticoagulación completa durante el tratamiento. La elección de la profilaxis del TEV queda a criterio del investigador y se debe adaptar al perfil de riesgo/ beneficio individual del paciente teniendo en cuenta el riesgo trombótico individual, el riesgo de sangrado y la calidad del cumplimiento de la profilaxis del TEV.

#### **9.12.4 Profilaxis de la Reactivación de la Hepatitis B**

Los pacientes en países donde las medicaciones profilácticas antivirales para la reactivación de la hepatitis B son la atención médica estándar pueden recibir tratamiento profiláctico. Los pacientes con infección oculta por el VHB, definida como HBsAg negativo y HBcAb total positivo y ADN del VHB negativo, son elegibles y se deben someter a pruebas de ADN continuas (independientemente del tratamiento profiláctico) como se describe en el Cronograma de Evaluaciones ([Sección 13](#)).

#### **9.12.5 Profilaxis Antiinfecciosa**

La profilaxis antiinfecciosa, incluida la profilaxis de infecciones oportunistas, se puede administrar según los lineamientos institucionales.

#### **9.12.6 Profilaxis del Síndrome de Lisis Tumoral**

La profilaxis del SLT es obligatoria para todos los pacientes durante por lo menos el Ciclo 1. Según las pautas institucionales, esto puede incluir una hidratación adecuada (p. ej., por lo menos 1.000 ml de solución salina al 0,9%) y/o agentes hipouricemiantes (por ejemplo, rasburicasa, allopurinol). Se debe seguir estrechamente a los pacientes con un monitoreo de laboratorio de SLT adecuado (p. ej., creatinina, potasio, fosfatasa, LDH y ácido úrico) según los lineamientos institucionales.

### **9.12.7 Profilaxis del SNC Planificada Previamente**

Estudios retrospectivos han sugerido que la profilaxis sistémica basada en metotrexato IV en dosis altas puede estar asociada con una menor incidencia de recaídas en el SNC. En este estudio se debe considerar la profilaxis del SNC planificada previamente con metotrexato IV para pacientes con cualquiera de estos factores de riesgo para enfermedad del SNC:

1. Puntaje 4-6 del IPI-SNC
2. Compromiso de 3 sitios extranodales o más independientemente del IPI-SNC
3. Sitios anatómicos: testicular, renal/suprarrenal, intravascular
4. Linfoma de células B de alto grado con translocaciones de MYC y BCL2 y/o BCL6 y pacientes con LDCBG en etapa 1E de la mama, independientemente del IPI-SNC

Solo se permite la profilaxis del SNC con metotrexato IV si se planificó previamente antes de la aleatorización y se puede administrar solo después del último (sexto) ciclo de tratamiento y después de la evaluación del tumor en el FdT mediante PET/ TC o PET/ IRM. El esquema sugerido es de 2 a 4 ciclos de 3-3,5 g/m<sup>2</sup> de metotrexato mediante una infusión de 2-4 horas cada 2-3 semanas.

No se recomienda la profilaxis del SNC planeada previamente con metotrexato intratecal pero puede administrarse una vez por ciclo de tratamiento de acuerdo con la práctica institucional y debe planearse previamente antes de la aleatorización..

### **9.12.8 Radioterapia Planificada Previamente**

Se puede administrar radioterapia local planificada previamente en los sitios iniciales de enfermedad voluminosa o extraganglionar de acuerdo con los lineamientos institucionales. La radioterapia planificada previamente se puede administrar solo después del último ciclo de tratamiento y después de la evaluación del tumor al FdT mediante PET /TC o PET/ IRM. Sin embargo, la decisión de administrar radioterapia, así como el lugar a tratar, se debe determinar **antes** de la aleatorización. En este caso, la radioterapia no contará como un próximo tratamiento contra el linfoma. Toda radioterapia no planificada administrada a los pacientes o la decisión de cambiar la radioterapia a una lesión diferente se considerará como un próximo tratamiento contra el linfoma.

## **9.13 Medicación Prohibida**

### **9.13.1 Terapias Contra el Cáncer**

No se permite la radioterapia después de que se haya realizado la exploración por PET/ TC de la selección para la evaluación inicial de la enfermedad, excepto para la radioterapia planificada previamente que se describe en la [Sección 9.12.8](#). Además de los IMP, R-CHOP y la medicación concomitante permitida, los pacientes no deben recibir ninguna otra terapia específica del LDCBG durante el período de tratamiento del estudio. El paciente no debe recibir ningún agente en investigación que no sea tafasitamab/ placebo y lenalidomida/ placebo durante el período de tratamiento del estudio.

El uso de terapias antineoplásicas concurrentes que no sean los medicamentos del estudio y R-CHOP, que incluyen, entre otros, quimioterapias, terapia hormonal, inmunoterapia, modificadores de la respuesta biológica, mAb con o sin conjugación, terapias radioisotópicas, trasplante de células madre y moléculas pequeñas dirigidas no están permitido durante todo el período de tratamiento de este estudio.

Después de que se haya registrado la progresión/ recaída de la enfermedad o si una evaluación del tumor en el FdT indica una respuesta residual (respuesta metabólica parcial) o ninguna respuesta metabólica (enfermedad estable [EE]), se permiten terapias adicionales contra el linfoma a criterio del investigador y de conformidad con los lineamientos locales de tratamiento. En el FRCe se deben registrar como próximos tratamientos contra el linfoma en el período de seguimiento extendido. En esta situación, se discontinuará la medicación del estudio. Se debe alentar a los pacientes a completar el período de seguimiento extendido en tal caso y pueden permanecer en el estudio.

### **9.13.2 Vacunas Vivas**

Debido a los efectos inmunosupresores del tratamiento del estudio, se debe evitar la administración de cualquier vacuna viva durante el período de tratamiento y por lo menos 6 meses después del FdT. A partir de entonces, la decisión de administrar la vacuna viva queda a criterio del investigador y debe seguir los lineamientos locales para R-CHOP (se debe considerar el estado hematológico del paciente individual, incluido el agotamiento de las células B).

## **9.14 Cumplimiento del Tratamiento y Contabilidad del Producto**

Los pacientes recibirán tafasitamab o placebo bajo la supervisión directa del personal del centro del estudio. La dosificación de tafasitamab/ placebo se considerará apropiada si la dosis de tafasitamab administrada es  $\geq 80\%$  a  $\leq 120\%$  de la dosis asignada por infusión única. El tratamiento de las sobredosis se describe en la [Sección 10.7](#).

Lenalidomida o el placebo se deben administrar al inicio de cada ciclo de tratamiento nuevo para el tratamiento del Días 1 - 10. Los pacientes deben devolver todos los envases en blíster de lenalidomida/ placebo no utilizados o usados/ vacíos al centro durante el período de tratamiento del estudio, según las instrucciones del investigador y mantener un registro de la ingesta de lenalidomida/ placebo en el hogar, que será revisado por el personal del centro en una forma continua. Se considerará que un paciente cumple con el protocolo si la dosis planificada de lenalidomida/ placebo administrada es  $\geq 80\%$  a 100% de la dosis asignada. El tratamiento de la sobredosis se describe en la [Sección 10.7](#). Se comprobará cada dosis y el código del envase exterior y la dosis por administración y se registrarán en el FRCe de cada paciente, así como en los datos fuente.

La terapia con R-CHOP (no IMP) debe estar documentada en el FRCe.

## **10 MODIFICACIONES DE LA DOSIS RECOMENDADA, INTERRUPCIONES DEL MEDICAMENTO Y LINEAMIENTOS DE DISCONTINUACIÓN**

### **10.1 Modificaciones de la Dosis de Tafasitamab/ Placebo, Interrupciones y Discontinuación del Medicamento**

No se permiten reducciones de la dosis de tafasitamab/ placebo. Se pueden producir interrupciones o discontinuaciones del medicamento en caso de RRI severas, reacciones alérgicas, infecciones, neutropenia febril o toxicidad hematológica severa. Se permite retrasar la dosificación de tafasitamab/ placebo durante no más de 2 días (ejemplo: si se planificó la dosificación en el Día 8, se permite retrasar esa dosis hasta el día 10). Para obtener más detalles sobre las interrupciones de tafasitamab/ placebo, por favor, véase la [Tabla 11](#) y la [Tabla 12](#).

#### **10.1.1 Manejo de las RRI de Tafasitamab/ Placebo y el Síndrome de Liberación de Citoquinas**

Las RRI se definirán de acuerdo con la definición de RRI y CRS de los CTCAE del NCI, versión 5.0 (o superior) ([Tabla 9](#)).

**Tabla 9: Definición de RRI y CRS por los CTCAE del NCI Versión 5.0: RRI y CRS**

<b>EA</b>	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
<b>RRI</b>	Reacción transitoria leve; interrupción de la infusión no indicada; intervención no indicada	Está indicada la terapia o interrupción de la infusión, pero responde rápidamente al tratamiento sintomático (por ejemplo, antihistamínicos, AINE, narcóticos, líquidos IV); medicamentos profilácticos indicados durante $\leq$ 24 horas	Prolongada (es decir, no responde rápidamente a la medicación sintomática, breve interrupción de la infusión o ambas); recurrencia de los síntomas después de la mejoría inicial; hospitalización indicada por secuelas clínicas	Consecuencias que ponen en riesgo la vida; intervención urgente indicada
<b>CRS</b>	Fiebre con o sin síntomas constitucionales	Hipotensión que responde a los líquidos; hipoxia que responde a $O_2 < 40\%*$	Hipotensión manejada con un presor; hipoxia que requiere $O_2 \geq 40\%*$	Consecuencias que ponen en riesgo la vida; intervención urgente indicada

Abreviaturas: CRS = síndrome de liberación de citoquinas; RRI = reacción relacionada con la infusión; IV = por vía intravenosa; AINE = antiinflamatorios no esteroideos.

**Por favor, tenga en cuenta:** Se puede producir una reacción a la infusión aguda con un agente que provoca la liberación de citoquinas (por ejemplo, anticuerpos monoclonales u otros agentes biológicos). En general, los signos

y síntomas se desarrollan durante o poco después de la infusión del medicamento y en general desaparecen por completo dentro de las 24 horas posteriores a la finalización de la infusión. Los signos/ síntomas pueden incluir: Reacción alérgica/ hipersensibilidad (incluida la fiebre medicamentosa); Artralgia (dolor en las articulaciones); Broncoespasmo; Tos; Mareos; Disnea; Fatiga (astenia, letargo, malestar general); Cefalea; Hipertensión; Hipotensión; Mialgias; Náuseas; Prurito/ picazón; Erupción cutánea/ descamación; Escalofríos bruscos e intensos/ escalofríos; Sudoración (diaforesis); Taquicardia; Dolor tumoral (aparición o exacerbación del dolor tumoral debido al tratamiento); Urticaria (ronchas, verdugones, habones); Vómitos.

\*Aplicado por ejemplo a través de máscara de respiración

### **10.1.2 Intervenciones para las RRI de Grado 2, CRS de Grado 1**

Si un paciente presenta una reacción a la infusión de grado 2 o CRS de grado 1:

1. La infusión se debe interrumpir de inmediato.
2. El paciente debe recibir el tratamiento adecuado con un antihistamínico y/o acetaminofeno (paracetamol) o metilprednisolona (o equivalente) según esté clínicamente indicado.
3. Una vez que se hayan resuelto los síntomas o se haya reducido la RRI de Grado 2 a Grado 1, según la evaluación del investigador, la infusión se puede continuar a una velocidad de infusión del 50% de la velocidad hasta el momento. Si, después de 1 hora, los síntomas del paciente no regresan y los signos vitales son estables, la velocidad de infusión se puede aumentar cada 30 minutos, según se tolere, hasta la velocidad basal.

Si un paciente que desarrolló una RRI de grado 2 o CSR de grado 1 recibe más infusiones de tafasitamab/ placebo, entonces se debe administrar premedicación antes de todas las infusiones posteriores de tafasitamab/ placebo durante todo el estudio.

### **10.1.3 RRI de Grado 3, CRS de Grado 2**

Si un paciente presenta una RRI de grado 3 o CRS de grado 2:

1. La infusión se debe interrumpir de inmediato.
2. El paciente debe recibir el tratamiento adecuado con un antihistamínico y/o acetaminofeno (paracetamol) o metilprednisolona (o equivalente) y, si es necesario, más medicaciones (es decir, epinefrina, broncodilatador) según esté clínicamente.
3. Solo después de la resolución completa de todos los síntomas, y después de haber recibido la (las) medicación(es) profiláctica(s) apropiada(s) como se describió anteriormente (véase la [Sección 9.7.1](#)), la infusión se puede reanudar a una velocidad de infusión del 25% de la velocidad hasta el momento. Si, después de 1 hora, los síntomas del paciente no regresan y los signos vitales son estables, la velocidad de infusión se puede aumentar hasta un máximo del 50% de la velocidad basal.
4. Si, después de la reanudación de la infusión, los síntomas reaparecen (independientemente del grado), la infusión se debe detener de inmediato y el tubo de infusión se debe desconectar del paciente. En función de la decisión del investigador, el paciente puede recibir más tafasitamab/ placebo siempre que se tomen las precauciones clínicamente apropiadas. Si un paciente que desarrolló una RRI de grado 3 o CSR de grado 2 recibe más infusiones, entonces se debe administrar premedicación

antes de todas las infusiones posteriores de tafasitamab/ placebo durante todo el estudio.

Si no se puede seguir administrando tafasitamab/ placebo, el paciente puede continuar el tratamiento con lenalidomida o placebo además de R-CHOP.

#### **10.1.4 RRI de Grado 4, CRS de Grado 3, CRS de Grado 4**

Si un paciente presenta una reacción a la infusión de grado 4 o CRS de grado 3 - 4:

1. La infusión se debe detener de inmediato y el tubo de infusión se debe desconectar del paciente.
2. El paciente debe recibir el tratamiento adecuado con un antihistamínico y/o acetaminofeno (paracetamol) o metilprednisolona (o equivalente) y, si es necesario, más medicaciones (es decir, epinefrina, broncodilatador) según esté clínicamente indicado.
3. El paciente no debe recibir más infusiones de tafasitamab/ placebo, si bien puede continuar el tratamiento con lenalidomida o placebo además de R-CHOP según el protocolo.

### **10.2 Modificaciones de la Dosis de Lenalidomida/ Placebo, Interrupciones y Discontinuación del Medicamento**

Lenalidomida/ placebo se puede administrar solo en los Días 1 a 10 de cada ciclo y no se debe administrar más allá de este período.

En caso de toxicidad relacionada con lenalidomida (por ejemplo, neutropenia), la dosis de lenalidomida/ placebo se puede interrumpir temporalmente y/o reducir sucesivamente nivel por nivel a partir de la dosis inicial de 25 mg al día. Esto se describe a continuación en la [Tabla 10](#).

**Tabla 10: Lineamientos de Modificación de la Dosis de Lenalidomida/ Placebo**

Dosis inicial	25 mg al día en los Días 1 - 10 de cada ciclo de 21 días
Nivel de Dosis -1	20 mg al día en los Días 1 - 10 de cada ciclo de 21 días
Nivel de Dosis -2	15 mg al día en los Días 1 - 10 de cada ciclo de 21 días
Nivel de Dosis -3	10 mg al día en los Días 1 - 10 de cada ciclo de 21 días

Lenalidomida/ placebo se puede interrumpir (hasta 3 días consecutivos por ciclo, por ejemplo, de los días 8 - 10) dentro del período de dosificación de 10 días y se puede reiniciar dentro de este período a la misma dosis o al siguiente nivel de dosis más bajo, pero no se debe extender más allá del día 10 de este ciclo. Si la dosificación de lenalidomida/ placebo se interrumpió durante el ciclo anterior y se reinició con una reducción de la dosis de un nivel sin requerir una interrupción durante el resto del ciclo, entonces ese nivel de dosis reducido se iniciará en el Día 1 del siguiente ciclo. No habrá más de una reducción de dosis de un ciclo al siguiente. Una vez

que se ha reducido la dosis de lenalidomida/ placebo de un paciente, no se permite un nuevo aumento de la dosis. Los pacientes que no pueden tolerar el Nivel de Dosis -3 deben discontinuar el tratamiento con lenalidomida/ placebo, pero deben continuar el tratamiento con tafasitamab/ placebo más R-CHOP durante un total de 6 ciclos.

### **10.3 Modificaciones e Interrupciones y Discontinuación de la Dosis de Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Prednisona/ Prednisolona**

El manejo de la toxicidad de R-CHOP se realizará a criterio del investigador y debe seguir los lineamientos de tratamiento de R-CHOP estándar locales.

### **10.4 Criterios para Iniciar el Siguiente Ciclo de Tratamiento (Día 1 de los Ciclos 2 - 6)**

El siguiente ciclo de tratamiento puede comenzar en el Día 1 programado si se cumplen los siguientes criterios:

1. ANC  $\geq 1000/\text{mm}^3$  (a menos que la neutropenia se deba a la infiltración de la médula ósea).
2. Plaquetas  $\geq 75.000/\text{mm}^3$  (a menos que la trombocitopenia se deba a la infiltración de la médula ósea).
3. Todas las demás toxicidades se han resuelto a  $\leq$  Grado 2.

En caso de superposición de toxicidades, se debe asegurar que la dosis de lenalidomida/ placebo se reduzca, interrumpa o discontiúne antes de cualquier reducción de la dosis de R-CHOP.

Si los criterios mencionados anteriormente no se cumplen en el Día 1 del nuevo ciclo planificado, no se debe iniciar el siguiente ciclo. El paciente será evaluado nuevamente dentro de los 7 días. Si se cumplen los criterios mencionados anteriormente en cualquier momento dentro de los 7 días, se puede iniciar el siguiente ciclo de tratamiento.

Si los criterios mencionados anteriormente aún no se cumplen después de un retraso de 7 días, el siguiente ciclo no debe comenzar. El paciente será evaluado nuevamente después de otros 7 días (o antes). Si se cumplen los criterios mencionados anteriormente en cualquier momento dentro de los 7 días, se puede iniciar el siguiente ciclo de tratamiento.

Lenalidomida/ placebo se debe reducir al siguiente nivel de dosis más bajo (véase la [Tabla 10](#)). Si lenalidomida/ placebo ya estaba en el nivel de dosis más bajo, el tratamiento con lenalidomida/ placebo se debe discontinuar de forma permanente.

Si los criterios mencionados anteriormente aún no se cumplen después de un retraso de 14 días, el siguiente ciclo no debe comenzar. El hemograma completo se debe repetir con la frecuencia que el investigador considere apropiada. Si no se cumplen los criterios mencionados anteriormente, lenalidomida/ placebo se debe suspender de forma permanente y tafasitamab/

placebo se debe interrumpir en este ciclo de tratamiento, mientras que el tratamiento con R-CHOP se puede reanudar y manejar de acuerdo con los lineamientos institucionales.

Si se cumplen los criterios mencionados anteriormente, pero el paciente desarrolla **toxicidad no hematológica** como se describe en la [Tabla 12](#) debido a lenalidomida/ placebo, se debe continuar con tafasitamab/ placebo más R-CHOP incluso si se interrumpe lenalidomida/ placebo. Lenalidomida/ placebo se puede reanudar en el siguiente ciclo si se cumplen los criterios. No se compensarán las dosis omitidas de lenalidomida/ placebo.

Si se cumplen los criterios mencionados anteriormente, pero el paciente desarrolla **toxicidad no hematológica** debido a tafasitamab/ placebo (por ejemplo, RRI de Grado 4), se debe continuar con lenalidomida/ placebo más R-CHOP o R-CHOP incluso si se discontinuó el tratamiento con tafasitamab/ placebo. Tenga en cuenta que las visitas del Día 8 y del Día 15 aún se deben realizar en los casos descriptos en la [Sección 13](#) (evaluaciones del estudio).

Los componentes individuales de R-CHOP se puede omitir (o reducirse en la dosis) debido a toxicidades específicas relacionadas con vincristina, doxorrubicina, ciclofosfamida o prednisona, como se describe en la [Tabla 11](#) y la [Tabla 12](#).

El tratamiento con tafasitamab/ placebo, lenalidomida/ placebo y R-CHOP, siempre que lo permitan las reglas anteriores, se debe iniciar en el Día 1 (dentro de la ventana de la visita aplicable) de cada ciclo.

Los retrasos de las dosis superiores a 28 días en el inicio del siguiente ciclo planificado requerirán la discontinuación del tratamiento del estudio.

## **10.5 Modificaciones, Interrupciones y Discontinuación de la Dosis de los Medicamentos en Caso de Toxicidad Hematológica (Día 2 - 21 de cada Ciclo)**

Los pacientes serán evaluados para detectar EA en cada visita utilizando la versión 5.0 (o superior) de los CTCAE del NCI como guía para calificar en grados la severidad. La dosis de lenalidomida/ placebo para cada paciente se controlará, interrumpirá y/o modificará después de la toxicidad como se describe a continuación. Refiérase a la [Tabla 11](#) y la [Tabla 12](#) que figuran a continuación para obtener instrucciones sobre las interrupciones/ modificaciones de la dosis y las instrucciones de reducción de la dosis de lenalidomida/ placebo.

La orientación sobre el manejo de toxicidades específicas se resume en la [Tabla 11](#) que figura a continuación. Tenga en cuenta que incluso si se interrumpe el uso de tafasitamab/ placebo debido a toxicidades, las visitas del Día 8 y del Día 15 se deben realizar como se describe en la [Sección 13](#) (evaluaciones del estudio).

En general no se permiten las reducciones de dosis de tafasitamab/placebo o rituximab.

**Tabla 11: Modificaciones e Interrupciones y Discontinuación de la Dosis de los Medicamentos en Caso de Toxicidades Hematológicas Específicas\***

Toxicidad Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	R-CHOP
Neutropenia de Grado 4 (ANC < 500/ $\mu$ l) con o sin temperatura de $\geq$ 38,0°C / 100,4°F	<p>Interrumpir lenalidomida/ placebo.</p> <p>Si la neutropenia se ha resuelto a &lt; Grado 2 (ANC <math>\geq</math> 1,500/<math>\mu</math>l), se debe reiniciar lenalidomida/ placebo en el siguiente ciclo con una dosis 5 mg menor que la dosis previa (véase la <a href="#">Tabla 10</a> anterior).</p> <p>Monitorear hemograma completo al menos una vez por semana hasta que el recuento de neutrófilos sea <math>\geq</math> 1.000/<math>\mu</math>l.</p>	<p>Suspender la infusión de tafasitamab/ placebo.</p> <p>Si la neutropenia se ha resuelto a <math>\leq</math> Grado 2, reiniciar tafasitamab/ placebo.</p> <p>Monitorear hemograma completo al menos una vez por semana hasta que el recuento de neutrófilos sea <math>\geq</math> 1.000/<math>\mu</math>l.</p>	NA <p>Si la neutropenia de Grado 4 persiste por <math>\geq</math> 7 días después de la discontinuación de lenalidomida, disminuir la dosis de ciclofosfamida y doxorrubicina en el próximo ciclo en un 25%.</p>
Neutropenia de Grado 3 (ANC < 1.000/ $\mu$ l) > 7 días	<p>Se debe reiniciar lenalidomida/ placebo en el próximo ciclo con el nivel de dosis más bajo siguiente (véase la <a href="#">Tabla 10</a> anterior).</p>	<p>Suspender tafasitamab hasta que se resuelva a <math>\leq</math> Grado 2 (ANC <math>\geq</math> 1.000/<math>\mu</math>l).</p>	NA
Toxicidad Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	R-CHOP
Neutropenia de Grado 3 (ANC < 1.000/ $\mu$ l) con temperatura de $\geq$ 38,0°C / 100,4°F (Neutropenia febril)	<p>Interrumpir lenalidomida/ placebo. Se debe reanudar el tratamiento cuando el paciente esté afebril y sin tratamiento antibiótico, y la neutropenia se haya resuelto a &lt; Grado 2 (ANC <math>\geq</math> 1,500/<math>\mu</math>l).</p> <p>Se debe reiniciar lenalidomida/ placebo en el próximo ciclo con el nivel de dosis más bajo siguiente (véase modificación de la dosis de lenalidomida/ placebo en la <a href="#">Tabla 10</a> anterior).</p>	<p>Interrumpir tafasitamab/ placebo. Se debe reanudar el tratamiento cuando el paciente esté afebril y sin tratamiento antibiótico.</p> <p>Continuar con tafasitamab/ placebo según el protocolo.</p> <p>Si una infusión de tafasitamab/ placebo se retrasa durante 3 o más días, entonces esta infusión se debe omitir y el tratamiento con tafasitamab/ placebo debe continuar solo en el siguiente punto temporal programado.</p>	Si la neutropenia de Grado 3-4 persiste por $\geq$ 7 días después de la discontinuación de lenalidomida, disminuir la dosis de ciclofosfamida y doxorrubicina en el próximo ciclo en un 25%.
Neutropenia de Grado < 3 asociada con infección de Grado $\geq$ 3 o fiebre ( $\geq$ 38,0°C de temperatura corporal)	<p>Primera aparición: interrumpir lenalidomida/ placebo.</p> <p>Se debe reiniciar lenalidomida/ placebo en el</p>	<p>Interrumpir tafasitamab/ placebo.</p> <p>Se debe reanudar el tratamiento cuando el paciente esté afebril y sin tratamiento antibiótico, y la</p>	NA

	<p>siguiente ciclo a la misma dosis. Se debe reanudar el tratamiento cuando el paciente esté afebril y sin tratamiento antibiótico, y la neutropenia se haya resuelto a &lt; Grado 2 (<math>\text{ANC} \geq 1,500/\mu\text{l}</math>).</p> <p>Para una infección &gt; Grado 3 o fiebre, no reiniciar el tratamiento con lenalidomida/placebo hasta que se haya resuelto la infección o la fiebre.</p>	<p>neutropenia se haya resuelto a &lt; Grado 2 (<math>\text{ANC} \geq 1,500/\mu\text{l}</math>). Continuar con tafasitamab/ placebo según el protocolo.</p> <p>Para una infección &gt; Grado 3 o fiebre, no reiniciar el tratamiento con tafasitamab/placebo hasta que se haya resuelto la infección o la fiebre.</p> <p>Si una infusión de tafasitamab/ placebo se retrasa durante 3 o más días, entonces esta infusión se debe omitir y el tratamiento con tafasitamab/ placebo debe continuar solo en el siguiente punto temporal programado.</p>	
	<p>Reincidencia interrumpir lenalidomida/ placebo.</p> <p>Se debe reanudar el tratamiento cuando el paciente esté afebril y sin tratamiento antibiótico.</p> <p>Se debe reiniciar lenalidomida/ placebo en el siguiente ciclo al siguiente nivel de dosis más bajo.</p>	NA	NA
Trombocitopenia de Grado 3-4 (plaquetas < 50.000/ $\mu\text{l}$ ) con o sin sangrado	<p>Interrumpir la profilaxis del TEV.</p> <p>Considere una transfusión de plaquetas de acuerdo con las pautas institucionales.</p> <p>Si se ha controlado el sangrado y la trombocitopenia se resolvió a grado <math>\leq 1</math>, considerar cambiar el agente de profilaxis del TEV (por ejemplo, cambiar el agente antiplaquetario a heparina de bajo peso molecular).</p> <p>La profilaxis del TEV se debe adaptar al perfil de riesgo/ beneficio individual del paciente teniendo en cuenta el riesgo trombótico individual y el riesgo de sangrado.</p>		
	Interrumpir lenalidomida/ placebo	Suspender la infusión de tafasitamab/ placebo.	<p>Si la trombocitopenia de Grado 4 persiste por <math>\geq 7</math> días O es <math>\leq 10.000</math> células/<math>\text{mm}^3</math> en cualquier momento:</p> <p>Si la toxicidad ocurre después de la discontinuación de lenalidomida,</p>
	<p>Realizar CBC de seguimiento por lo menos cada 7 días.</p> <p>Si la trombocitopenia se ha resuelto a Grado <math>\leq 2</math></p>	<p>Realizar CBC de seguimiento por lo menos cada 7 días.</p> <p>Si la trombocitopenia se ha resuelto a Grado <math>\leq 2</math></p>	

	(plaquetas $\geq$ 50.000/ $\mu$ l), se debe reanudar lenalidomida/ placebo en el siguiente ciclo al siguiente nivel de dosis más bajo (véase la <b>Tabla 10</b> anterior para la dosificación de lenalidomida/ placebo).	(plaquetas $<$ 50.000/ $\mu$ l) reiniciar tafasitamab / placebo. Monitorear según indicación clínica.  Si una infusión de tafasitamab / placebo se retrasa durante 3 o más días, entonces esta infusión se debe omitir y el tratamiento con tafasitamab/ placebo se debe continuar solo en el siguiente punto temporal programado.	disminuir tanto la dosis de ciclofosfamida como la de doxorrubicina en el próximo ciclo en un 25%.
--	--	---	--

Abreviaturas: ANC = recuento absoluto de neutrófilos; CBC = hemograma completo; NA = no aplicable; R-CHOP = rituximab - ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona; TEV = tromboembolismo venoso.

\* Si, en función del criterio médico, el médico tratante considera que un cambio de parámetro de laboratorio o EA no es una toxicidad relacionada con el medicamento del estudio, sino que representa una fluctuación natural o progresión/ recaída de la enfermedad subyacente, entonces queda a criterio del médico y la evaluación del beneficio - riesgo individual determinar si el paciente debe recibir la dosis. La decisión y el fundamento de la decisión se deben documentar en los datos fuente.

\*\* Lenalidomida/ placebo se puede administrar solo en el Día 1 a 10 de cada ciclo y no se debe administrar más allá de este período.

## 10.6 Modificaciones de la Dosis, Interrupciones del Medicamento y Discontinuación en Caso de Toxicidad No Hematológica\*

La **Tabla 12** presenta las modificaciones de dosis, interrupciones del fármaco y discontinuación en caso de toxicidad no hematológica específica.

**Tabla 12: Modificaciones de la Dosis, Interrupciones y Discontinuación del Medicamento en Caso de Toxicidad No Hematológica Específica**

Toxicidad No Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	R-CHOP
Eventos tromboembólicos de Grado $\geq$ 3	Discontinuar lenalidomida/ placebo de forma permanente.	Continuar con la infusión de tafasitamab/ placebo según el protocolo si es clínicamente apropiado.	NA
Reacción alérgica o hipersensibilidad de grado 2	Si está relacionada con lenalidomida/ placebo, entonces interrumpir/omitir la dosis.	Si está relacionado con tafasitamab/ placebo, interrumpir/ omitir la dosis.	Si se relaciona con rituximab, interrumpir/omitir la dosis.
Nota: si no se puede determinar la causalidad, y el EA puede relacionarse con lenalidomida/placebo y/o tafasitamab/placebo y/o rituximab, deben suspenderse estos 3 fármacos.			
	Si la toxicidad se resuelve a Grado $\leq$ 1, reiniciar lenalidomida/ placebo en el siguiente nivel de dosis más	Si la toxicidad se resuelve a Grado $\leq$ 1, se puede reanudar tafasitamab / placebo.	NA

	bajo (véase la <a href="#">Tabla 10</a> ).	Si una infusión de tafasitamab/ placebo se retrasa durante 3 o más días, entonces esta infusión se debe omitir y el tratamiento con tafasitamab/ placebo se debe continuar solo en el siguiente punto temporal programado.	
		Para los ciclos subsiguientes, la premedicación con tafasitamab/placebo y rituximab debe incluir acetaminofeno oral (p. ej.: 650-1000 mg), un antihistamínico como difenhidramina clorhidrato (50-100 mg) y glucocorticoides (p. ej.: 100 mg IV de prednisona o prednisolona o equivalente) 30-60 minutos antes de la infusión.	
Reacción alérgica o hipersensibilidad de Grado $\geq 3$	Si está relacionada con lenalidomida/ placebo, discontinuar de forma permanente.	Si está relacionada con tafasitamab/ placebo, discontinuar de forma permanente.	Si se relaciona con rituximab, interrumpir/omitir la dosis.
	Nota: Si no se puede determinar la causalidad y el EA puede estar relacionado con lenalidomida/ placebo y/o tafasitamab/ placebo, discontinuar los 3 medicamentos de forma permanente.		
Erupción cutánea de Grado 2 o 3 que no se descama (formación de ampollas)	Si está relacionado con lenalidomida/ placebo, interrumpir la dosis.  Si el EA se resuelve a Grado $\leq 1$ , reiniciar lenalidomida/ placebo con una dosis de 5 mg menos que el nivel de dosis anterior (véase la <a href="#">Tabla 10</a> , modificaciones de la dosis de lenalidomida/ placebo).	Si está relacionada con tafasitamab/ placebo, interrumpir la dosis.  Si la toxicidad se resuelve a Grado $\leq 1$ , se puede reanudar tafasitamab/ placebo.  Si una infusión de tafasitamab/ placebo se retrasa durante 3 o más días, entonces esta infusión se debe omitir y el tratamiento con tafasitamab/ placebo se debe continuar solo en el siguiente punto temporal programado.	Si se relaciona con rituximab, interrumpir la dosis.  Si la toxicidad se resuelve a $\leq$ Grado 1, se puede reanudar rituximab.  Si una infusión de rituximab se retrasa por 3 días o más, debe omitirse esta infusión y continuarse el tratamiento con rituximab solo en el siguiente punto temporal programado.
	Nota: si no se puede determinar la causalidad, y el EA puede relacionarse con lenalidomida/placebo y/o tafasitamab/placebo y/o rituximab, interrumpir los 3 fármacos.		
Erupción cutánea Descamación (formación de ampollas) Grado $\geq 3$ O Grado 4 sin descamación	Si está relacionada con lenalidomida/ placebo, discontinuar de forma permanente.	Si está relacionada con tafasitamab/ placebo, discontinuar de forma permanente.	Si se relaciona con rituximab, discontinuar rituximab de forma permanente.
Reacción de	Interrumpir lenalidomida/	Continuar con la infusión de	Si se relaciona con

exacerbación tumoral de Grado 3 - 4 ***	placebo.  Si el EA se resuelve a grado $\leq 1$ , reiniciar lenalidomida/ placebo y mantener el mismo nivel de dosis (véase la <a href="#">Tabla 10</a> ).	tafasitamab/ placebo según el protocolo si es clínicamente apropiado.	rituximab, discontinuar rituximab de forma permanente.
Reacción de exacerbación tumoral de Grado 1 - 2***	Continuar con lenalidomida/ placebo.	Continuar con la infusión de tafasitamab/ placebo según el protocolo	Continuar rituximab según el protocolo si es clínicamente apropiado.
Estreñimiento de Grado $\geq 3$	Interrumpir lenalidomida/ placebo  Si el EA se resuelve a Grado $\leq 2$ , reiniciar con el mismo nivel de dosis.	Continuar con la infusión de tafasitamab/ placebo según el protocolo si es clínicamente apropiado.	NA
Otros EA no hematológicos de Grado $\geq 3$	Suspender el tratamiento con lenalidomida/ placebo y reiniciarlo a criterio del investigador con el nivel de dosis siguiente más bajo cuando la toxicidad se haya resuelto a $\leq$ Grado 2.	Continuar con la infusión de tafasitamab/ placebo según el protocolo si es clínicamente apropiado.	Continuar rituximab según el protocolo si es clínicamente apropiado.
Otros EA relacionados con lenalidomida/placebo en pacientes con disfunción renal moderada (depuración de creatinina 59-30 ml/min)	Si el EA se resuelve a $\leq$ Grado 2, reiniciar al mismo nivel de dosis o en el siguiente nivel más bajo según el criterio del investigador (véase la <a href="#">Tabla 10</a> ).	Continuar la infusión de tafasitamab /placebo de acuerdo con el protocolo, si es clínicamente adecuado.	Continuar rituximab según el protocolo si es clínicamente apropiado.
Disminución de la depuración de creatinina a $< 30$ ml/min	Interrumpir la administración de lenalidomida/placebo durante el ciclo actual.  Si la depuración de creatinina es $\geq 30$ ml/min en el ciclo siguiente, reiniciar en el siguiente nivel de dosis más bajo	Continuar la infusión de tafasitamab /placebo de acuerdo con el protocolo, si es clínicamente adecuado.	Continuar rituximab según el protocolo si es clínicamente apropiado.
Cistitis no infecciosa de Grado 2	NA	NA	Interrumpir ciclofosfamida para el ciclo actual y hasta que se resuelva la cistitis.  En el próximo ciclo, disminuir la dosis actual de ciclofosfamida en un 50%.  Para los ciclos

			subsiguientes, si toda la toxicidad renal/genitourinaria es de Grado < 2, volver a aumentar hasta la dosis previa de ciclofosfamida.
Disfunción sistólica ventricular izquierda $\geq$ Grado 3	NA	NA	Discontinuar doxorrubicina de forma permanente.
Neuropatía motora periférica $\geq$ Grado 2	NA	NA	Grado 2: Interrumpir vincristina para el ciclo actual y hasta que la toxicidad mejore a Grado < 2. En el próximo ciclo disminuir la dosis actual en un 50%.  En el caso de neuropatía motora o sensorial periférica de Grado 2 recurrente después de una reducción de la dosis del 50%, reducir la dosis de vincristina a 25%.  Grado 3: discontinuar vincristina de forma permanente.
Neuropatía sensorial periférica $\geq$ Grado 3	NA	NA	Grado 3: suspender vincristina para el ciclo actual y hasta que la toxicidad mejore a Grado < 2. En el próximo ciclo disminuir la dosis actual en un 50%. Grado 4: discontinuar vincristina de forma permanente.

Abreviaturas: EA(s) = evento(s) adverso(s); IV = intravenoso/a; NA = no aplicable; CTCAE del NCI = Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer; CHOP = rituximab - ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona; TFR = reacción de exacerbación del tumor,

\* Si, en función del criterio médico, el médico tratante considera que un cambio de un parámetro de laboratorio o EA no es una toxicidad relacionada con el medicamento del estudio, sino que representa una fluctuación natural o progresión/ recaída de la enfermedad subyacente, entonces queda a criterio del médico y la evaluación de la relación de riesgo/ beneficio individual determinar si el paciente debe recibir la dosis. La decisión y el fundamento de la decisión se deben documentar en los datos fuente.

\*\* Lenalidomida/ placebo se puede administrar solo en el Día 1 al 10 de cada ciclo y no se debe administrar más

allá de este período.

\*\*\* La reacción de exacerbación tumoral se define como una constelación de signos y síntomas en relación directa con el inicio de la terapia. Los síntomas/ signos incluyen dolor tumoral, inflamación de un tumor visible, hipercalcemia, dolor óseo difuso y alteraciones de los electrolitos (TFR es el único EA que se clasificará en grados con los CTCAE del NCI, versión 3.0).

Grado 1: Dolor leve que no interfiere con la función.

Grado 2: Dolor moderado; dolor o analgésicos que interfieren con la función pero no con las actividades de la vida diaria.

Grado 3: Dolor severo; dolor o analgésicos que interfieren con la función e interfieren con las actividades de la vida diaria.

Grado 4: Discapacitante.

Grado 5: Muerte.

## **10.7 Tratamiento de la Sobredosis de Tafasitamab/ Placebo y Lenalidomida/ Placebo**

El Patrocinador no recomienda ningún tratamiento específico para una sospecha de sobredosis de tafasitamab/ placebo y/o lenalidomida/ placebo. En caso de que se produzca una sobredosis de tafasitamab/ placebo y/o lenalidomida/ placebo y requiera tratamiento, se puede administrar un tratamiento sintomático que incluya, entre otros, transfusiones de hemoderivados, factores de crecimiento, antibióticos, antieméticos y analgésicos según el criterio del investigador.

A los efectos de este ensayo, una sobredosis de tafasitamab / placebo se define como cualquier dosis de tafasitamab/ placebo superior al 120% de la dosis asignada por infusión única según el protocolo (véase la [Sección 10](#)). Para lenalidomida/ placebo, la sobredosis se define como cualquier dosis mayor que la dosis planificada (es decir, por encima del 100%) para un paciente en particular según el protocolo (véase la [Sección 10](#)).

La “Sobredosis” se debe ingresar en el FRCe. Si va acompañada de síntomas, la sobredosis se debe informar como un EA en la página de EA del FRCe junto con los síntomas observados.

## **11 FINAL DEL TRATAMIENTO DEL ENSAYO CLÍNICO**

Es responsabilidad de los investigadores proporcionar atención médica de seguimiento a todos los pacientes que hayan completado el tratamiento del estudio (o hayan discontinuado el tratamiento del estudio de forma anticipada), o deben derivarlos para que reciban la atención continua adecuada.

## **12 PROCEDIMIENTOS DEL ENSAYO CLÍNICO**

Todos los procedimientos requeridos por el estudio se deben realizar tal como se describe en la [Tabla 13](#) y la [Tabla 14](#) (cronograma de evaluaciones). Las variaciones con respecto al horario de las evaluaciones se considerarán desviaciones al protocolo y se deben registrar en los documentos junto con los motivos de la variación.

Se pueden realizar visitas/evaluaciones no programadas adicionales del estudio a criterio del

investigador.

## **12.1 Numeración de los Pacientes**

Cada paciente es identificado en el estudio por un Número de Paciente de 8 dígitos (Nº de Paciente) que es asignado por la IRT cuando el paciente es seleccionado (es decir, firma el FCI), y se retiene como el identificador primario del/ de la paciente a lo largo de toda su participación en el ensayo.

1. El Nº de Paciente consta del Número de Centro de 5 dígitos (asignado al centro del estudio) y un número de identificación de paciente secuencial de 3 dígitos con el sufijo, de modo que cada paciente se numera de forma única en todo el estudio.
2. El investigador o el personal designado del estudio se comunicará con el sistema de la IRT y proporcionará la información de identificación solicitada para que el paciente lo registre en el sistema de la IRT y le asigne un Nº de Paciente.
3. Una vez asignado, el Nº de Paciente no se debe reutilizar para ningún otro paciente.

## **12.2 Asignación de los Pacientes a los Grupos de Tratamiento/ Aleatorización**

Todos los pacientes que cumplan con todos los criterios de inclusión y que no estén excluidos por ninguno de los criterios de exclusión serán asignados de forma aleatoria a los medicamentos del estudio que comprenden tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP (brazo experimental) o placebo de tafasitamab (cloruro de sodio al 0,9%) más placebo de lenalidomida además de R-CHOP (brazo de control) en una proporción de 1:1. La aleatorización se estratificará por los factores definidos en la Sección 16.3. El tratamiento del estudio debe comenzar dentro de los 3 días posteriores a la aleatorización.

La aleatorización se realizará mediante la IRT antes de que el paciente reciba cualquier tratamiento del estudio. Si bien todos los criterios de inclusión y exclusión se deben revisar nuevamente antes de la aleatorización, los resultados de laboratorio y los resultados de las evaluaciones obtenidos durante el período de selección o en el día de la aleatorización se pueden utilizar para determinar la elegibilidad del paciente para la aleatorización en el estudio.

## **12.3 Datos Demográficos/ Antecedentes Médicos Relevantes y Afecciones Médicas Actuales/ Estadio Basal y Clasificación de Pronóstico**

Las variables demográficas que se registrarán incluirán la edad, el género, la raza y el origen étnico.

En el momento de la firma del FCI, se deben registrar los antecedentes médicos relevantes y las afecciones médicas actuales. Los antecedentes médicos del LDCBG se debe documentar en detalle, incluidos todos los síntomas en la selección. Además, los exámenes que conducen al diagnóstico del LDCBG se deben documentar en los documentos fuente del paciente. Esto puede incluir, por ejemplo, resultados de exámenes de laboratorio, resultados de imágenes o síntomas

clínicos relacionados con el LDCBG. La evaluación del linfoma debe incluir la estadificación de la enfermedad. Para reflejar el estado del paciente en el momento de la selección, se documentará el sistema de estadificación estándar de Ann Arbor utilizado para el LDCBG que refleja el número de sitios de compromiso y su relación con el diafragma, la existencia de síntomas B y la presencia de enfermedad extraganglionar ([Apéndice D](#)). Además, se registrará la evaluación del riesgo de enfermedad según el IPI ([Apéndice D](#)) y el estado del paciente según los criterios del estado funcional del ECOG (véase el [Apéndice E](#)).

La selección de la afectación del linfoma del SNC no es obligatoria. Se recomienda la punción lumbar con evaluación del líquido cefalorraquídeo (citología, citometría de flujo) y/o TC de cabeza/IRM de cabeza en pacientes con enfermedad de alto riesgo para excluir la afectación del linfoma en el SNC.

## **12.4 Biopsia de Diagnóstico de Linfoma y Revisión de Patología Central**

Para cada paciente participante se debe proporcionar material de archivo de tejido tumoral adecuado y suficiente ([Sección 9.1](#) sobre los criterios de inclusión). Se prefieren las muestras de tejido adquiridas quirúrgicamente, pero se permiten biopsias centrales. Las biopsias de médula ósea no son adecuadas para este propósito.

El informe de patología local que indica el diagnóstico de LDCBG es aceptable para determinar la elegibilidad de un paciente para el enrolamiento en el estudio. De acuerdo con los lineamientos de la NCCN (2021), la inmunofenotipificación adecuada para establecer el diagnóstico de LDCBG y GCB en comparación con un origen no GCB es esencial. Se recomienda el siguiente panel de inmunohistoquímica: CD20, CD3, CD5, CD10, CD45, BCL2, BCL6, Ki-67, ciclina D1, IRF4/ MUM1, EBER y MYC. La evaluación del CD20 es obligatoria y forma parte de los criterios de inclusión.

Un patólogo central realizará un diagnóstico histológico del LDCBG. Los resultados de la revisión patológica central retrospectiva no se comunicarán a los investigadores durante el estudio y el tratamiento de los pacientes se basará únicamente en la evaluación diagnóstica local.

El informe de patología debe estar disponible para su revisión en el centro de investigación y se debe enviar una muestra de tejido tumoral para una revisión patológica central retrospectiva del diagnóstico. Se prefieren los tacos de tejido embebidos en parafina y fijados con formalina. Alternativamente, si no se dispone de un taco de tejido, se solicitan por lo menos 18 portaobjetos de tumor sin teñir del diagnóstico original del LDCBG, así como 6 rizos de tejido adicionales (secciones tumorales de 10 µm, preferentemente cortada por micrótomo). El material debe ser enviado por los centros del ensayo clínico al laboratorio central de patología de manera oportuna. Las muestras de tumores de la selección se utilizarán para determinar el subtipo COO mediante el clasificador de Hans y el perfil de expresión génica (GEP). Además, las muestras tumorales se pueden utilizar para el análisis retrospectivo de marcadores de pronóstico mediante FISH. Si *MYC* es positivo, se pueden realizar además FISH para reordenamientos de los genes *BCL2* y *BCL6*.

## 12.5 Evaluación de la Médula Ósea

Según los criterios de Lugano ([Cheson et al., 2014](#)), no es obligatorio realizar una aspiración y biopsia de médula ósea en pacientes que se someten a PET/ TC o PET/ IRM. Sin embargo, las evaluaciones de la médula ósea se pueden realizar según el criterio del investigador. Los datos de dichos exámenes se recopilarán en los FRCe.

## 12.6 Evaluación de las Imágenes Radiológicas

Las evaluaciones radiológicas se realizarán en los puntos temporales indicados en el Cronograma de Evaluaciones ([Tabla 13](#)). El investigador puede realizar evaluaciones radiológicas adicionales durante el transcurso del estudio, si se considera necesario.

Las exploraciones con FDG-PET son obligatorias en la selección y  $6 \pm 2$  semanas después del día 21 del último ciclo de tratamiento que inició el paciente.

Se requiere una TC (con contraste a menos que esté contraindicada) que cubra por lo menos el cuello, el tórax, el abdomen, la pelvis y cualquier otro sitio de la enfermedad, así como una exploración por PET para la evaluación previa al tratamiento del tumor. Se permite el uso de exploraciones históricas de PET - TC o PET - IRM realizadas como estándar de atención médica dentro de 21 días antes de la firma del FCI, siempre que sean de calidad aceptable y cubran las áreas anatómicas antes mencionadas. La información sobre la afectación extraganglionar (por ejemplo, afectación gástrica o cutánea) se registrará en los documentos fuente.

Durante el transcurso del estudio, se realizarán evaluaciones de la respuesta que cubran las áreas anatómicas antes mencionadas como para la selección, a menos que se considere que es necesario cubrir regiones adicionales.

Se obtendrá una evaluación por TC interina (PET - TC también aceptable según los lineamientos locales) en el Día  $18 \pm 3$  días del Ciclo 3. Se pueden realizar exploraciones por IRM si las exploraciones por TC con contraste están contraindicadas en el paciente. En el FdT se debe realizar una PET - TC (o PET - IRM) 4 a 8 semanas después del último tratamiento del estudio.

Durante el período de seguimiento, se realizarán exploraciones por TC (la PET - TC también es aceptable) de acuerdo con el cronograma de evaluaciones ([Tabla 14](#)). Las exploraciones incluirán el cuello (si está involucrado en el punto basal), el tórax, el abdomen y la pelvis. Si se sospecha enfermedad en otras áreas, se deben tomar imágenes de áreas adicionales en todas las evaluaciones por imágenes posteriores y/o se deben tomar biopsias (por ejemplo, punción lumbar).

Si la progresión/ recaída de la enfermedad se diagnostica únicamente sobre la base de los síntomas clínicos, se requiere una TC con contraste IV (o IRM si el contraste IV está contraindicado) o PET - TC (o PET - IRM) dentro de las 4 semanas posteriores al diagnóstico de la progresión de la enfermedad/ recaída basada en los síntomas. Si se realizó dicha obtención de imágenes, no es necesario repetirla en la visita del ETD.

Si se utiliza una máquina híbrida para adquirir tanto la PET como la TC, la PET se debe realizar antes de la TC con contraste IV para no comprometer los resultados de la PET.

Si se utilizan escáneres independientes de la TC y la PET, y al paciente se le realizan ambas exploraciones el mismo día, la PET se debe realizar antes de la TC con contraste IV. La evaluación de los resultados de la PET se basa en la clasificación de Lugano ([Cheson et al., 2014](#); véase el [Apéndice F](#)).

Las mediciones de las lesiones y los parámetros de la PET relevantes para la evaluación de la respuesta según la clasificación de Lugano de 2014 ([Cheson et al., 2014](#), véase el [Apéndice F](#)) se recopilarán en el FRCE.

## 12.7 Signos Vitales

Los signos vitales incluyen la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal.

Los signos vitales se medirán en los puntos temporales descriptos en el Cronograma de Evaluaciones ([Tabla 13](#)). Los signos vitales se deben obtener antes de la infusión de tafasitamab/placebo, y luego por lo menos 3 veces durante la infusión, y según esté clínicamente indicado.

La frecuencia o la duración del período de monitoreo se pueden adaptar si está clínicamente indicado, por ejemplo, si en opinión del investigador los resultados de los signos vitales, en el momento del inicio del evento, son clínicamente significativos. En tal caso, las mediciones de los signos vitales del paciente deben continuar registrándose hasta que hayan regresado a los niveles normales o previos a la infusión y se registrarán los EA correspondientes.

Si es posible, antes de medir los signos vitales, el paciente debe descansar durante por lo menos 5 minutos. Idealmente/ de manera óptima, se debe utilizar la misma posición cada vez que se miden los signos vitales de un paciente determinado, y la presión arterial se debe medir desde el brazo contralateral hasta el lugar de administración del medicamento del estudio. La temperatura corporal se debe medir de acuerdo con la práctica hospitalaria habitual.

## 12.8 Electrocardiogramas, Ecocardiogramas o Exploraciones Cardíacas por MUGA

Se obtendrán ECG estándar de 12 derivaciones local en reposo en los distintos puntos temporales descriptos en el Cronograma de Evaluaciones ([Tabla 13](#)). Idealmente, los ECG se registrarán después de que el paciente haya descansado en posición supina durante por lo menos 5 minutos. El ECG se interpretará a nivel local.

El investigador evaluará la importancia clínica de cada valor del ECG fuera de los rangos de referencia, de acuerdo con la naturaleza y el grado de la anomalía observada. Todos los valores anormales nuevos o aquellos que se deterioran desde el punto basal y se consideren clínicamente significativos se deben informar como EA.

Si se observan anomalías clínicamente significativas o si hay artefactos presentes que provoquen una incapacidad para interpretar adecuadamente los resultados, el ECG se repetirá.

Se obtendrá un ecocardiograma o una exploración MUGA cardíaca a nivel local para evaluar la función cardíaca, incluida la evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (los datos se recopilarán en el FRCe). Se permite el uso de exploraciones históricas como un ECG, un ecocardiograma o una exploración MUGA realizadas como estándar de atención médica dentro de un máximo de 21 días antes de la firma del FCI.

## **12.9 Examen Físico**

El examen físico se realizará de acuerdo con el Cronograma de Evaluaciones ([Tabla 13](#)). El investigador o una persona designada calificada realizará un examen físico completo.

El examen físico completo debe incluir por lo menos: evaluación cardiovascular, respiratoria, abdominal y neurológica. La evaluación del tumor incluye la evaluación de la presencia y el grado de agrandamiento de los ganglios linfáticos, evaluaciones del hígado y del bazo.

El examen físico limitado se guiará por el estado del paciente individual e incluirá los sistemas corporales asociados con los síntomas y/o la enfermedad del LDCBG subyacente (estado de los ganglios linfáticos, hígado, bazo). Los exámenes físicos limitados se pueden centrar en la evaluación de la respuesta tumoral (por ejemplo, ganglios linfáticos, hígado, bazo) y EA según el criterio del investigador.

## **12.10 Medición del Peso Corporal**

El peso corporal se medirá como se indica en el Cronograma de Evaluaciones ([Tabla 13](#)). El último peso corporal medido dentro de los 3 días previos a la primera administración de tafasitamab/placebo en un ciclo se utilizará para calcular la dosis de tafasitamab/ placebo que se utilizará durante todo este ciclo.

## **12.11 Síntomas B, Estado Funcional del ECOG**

Los síntomas B y el estado funcional del ECOG se evaluarán en los puntos temporales indicados en el Cronograma de Evaluaciones ([Tabla 13](#)).

## **12.12 Serología Viral**

Los pacientes serán examinados a nivel local de acuerdo con el cronograma de la [Tabla 13](#) para detectar hepatitis viral B, hepatitis C, VIH y HTLV-1 (para países específicos).

Los biomarcadores de la hepatitis B incluyen HBsAg, anticuerpo anti-HBcAb total y anticuerpo de superficie contra la hepatitis B (anti-HBs). Los pacientes con una prueba positiva para anti-

HBc solo se pueden incluir si no se detecta el ADN del VHB. **Solo en estos pacientes**, el ADN del VHB se debe evaluar en varias visitas posteriores, como se describe en la [Tabla 13](#).

En el contexto de los criterios de exclusión, seropositivo o infección viral activa por el VHB significa:

1. HBsAg positivo
2. ADN del HBsAg negativo, anti-HBs positivo y/o anti-HBc positivo y detectable

**Nota:** Los pacientes que son HBsAg negativos, anti-HBc positivos y ADN del VHB negativos son elegibles.

**Nota:** Los pacientes que exhiben el perfil de vacunación clásico de anti-HBs positivo, anti-HBc negativo y HBsAg negativo son elegibles.

Si el ADN del VHB se vuelve detectable durante el tratamiento, los pacientes deben recibir tratamiento profiláctico y seguimiento para detectar una posible reactivación de la hepatitis B. Si el análisis de ADN del VHB es positivo, entonces los pacientes solo pueden permanecer en el estudio si son evaluados por un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B y se inicia un tratamiento preventivo, si se considera apropiado y/o de acuerdo con las prácticas/lineamientos locales.

**La serología de la hepatitis C se debe realizar en el momento de la selección y en el FdT únicamente.** Los biomarcadores de la hepatitis C incluyen el anticuerpo anti-VHC (anti-VHC). En el caso de los pacientes que son positivos para anticuerpos anti-VHC, se debe medir el ARN del VHC. Una prueba de Hepatitis C positiva se define como una prueba positiva para anticuerpos contra el VHC y una prueba positiva para el ARN del VHC.

Se pueden utilizar los resultados históricos de las pruebas serológicas virales realizadas como estándar de atención médica dentro de los 21 días antes de firmar el FCI.

## 12.13 Prueba de Embarazo

En las FCBP se realizará una prueba de embarazo en varios puntos temporales, ya sea mediante una prueba de embarazo en orina o una prueba de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana ( $\beta$ -HCG) de una muestra de suero (véase la [Tabla 13](#)). La prueba de embarazo debe tener una sensibilidad mínima de 25 UI/ml.

**Aplicable en todos los países excepto en los EE. UU.:** Las FCBP debe tener 2 pruebas de embarazo negativas antes de comenzar con el medicamento del estudio, incluso si la verdadera abstinencia es el método anticonceptivo elegido. La primera prueba de embarazo se debe realizar durante la selección y la segunda prueba de embarazo se debe realizar dentro de las 24 horas anteriores al inicio del medicamento del estudio. La paciente no debe recibir el medicamento del estudio hasta que el investigador o la persona designada hayan verificado que los resultados de estas pruebas de embarazo son negativos.

**Aplicable en los EE.UU.:** Las FCBP deben tener 2 pruebas de embarazo negativas antes de comenzar con el medicamento del estudio, incluso si la verdadera abstinencia es el método anticonceptivo elegido. La primera prueba de embarazo se debe realizar dentro de los 10 - 14 días antes del inicio del medicamento del estudio, la segunda prueba de embarazo se debe realizar dentro de las 24 horas previas al inicio del medicamento del estudio. La paciente no debe recibir el medicamento del estudio hasta que el investigador o la persona designada hayan verificado que los resultados de estas pruebas de embarazo son negativos. Véase el [Apéndice B](#) para obtener más información.

## 12.14 Pruebas de Laboratorio Local

Las pruebas de laboratorio local se realizarán de acuerdo con la [Tabla 13](#). Los resultados de laboratorio son necesarios para determinar la elegibilidad del paciente para el enrolamiento en el estudio, como un requisito previo antes del Día 1 en la dosificación del Ciclo 2 al 6, y se utilizarán para el análisis estadístico primario de los resultados del estudio.

Durante la selección se permite repetir la evaluación del laboratorio local de los parámetros bioquímicos y hematológicos en suero debido a la variabilidad de los parámetros y su dependencia de multitud de factores (por ejemplo, hidratación, masa muscular). Esto es, siempre que no surjan problemas de seguridad y que dichos resultados de laboratorio puedan haber sido causados por un evento transitorio, médica mente plausible, que se resolvió de forma espontánea o como consecuencia de una intervención médica en el entretanto (por ejemplo, deshidratación, procedimiento de diagnóstico por imágenes con contraste, tratamiento en fase previa). Este procedimiento y el fundamento que lo respalda se deben documentar explícitamente en los datos fuente. Dicha evaluación repetida de los parámetros en cuestión no se contará como una "nueva selección" para ese paciente.

Los resultados del laboratorio local se utilizarán para tomar decisiones de tratamiento o relacionadas con la clínica, o para el manejo inmediato de la seguridad de un paciente del estudio. El investigador o la persona designada debe revisar los resultados de laboratorio antes de la dosificación para que la administración del IMP se pueda ajustar o pausar si es necesario.

Los resultados de laboratorio se conservarán en la documentación fuente del paciente. Cualquier discrepancia clínicamente significativa se evaluará caso por caso. Todas las muestras de sangre se procesarán y manipularán de acuerdo con los procedimientos estándar del laboratorio. El momento de la extracción de sangre se debe documentar en los datos fuente.

## 12.15 Inmunogenicidad (Anticuerpos Contra Tafasitamab)

Las muestras de suero para el análisis de anticuerpos contra tafasitamab se obtendrán de acuerdo con el Cronograma de Evaluaciones ([Tabla 13](#)). Se obtendrán muestras de ambos brazos de tratamiento, sin embargo, las muestras solo se analizarán para los pacientes tratados con tafasitamab. Se describirán más detalles en el SAP o plan de enmascaramiento.

Las muestras de suero para el análisis de anticuerpos contra tafasitamab se manipularán y

almacenarán como se especifica en el manual del laboratorio en el centro del estudio hasta su envío en hielo seco a un laboratorio analítico externo.

## **12.16 Farmacocinética**

Las muestras de suero para el análisis de PK de tafasitamab se obtendrán de acuerdo con el Cronograma de Evaluaciones ([Tabla 13](#) y [Tabla 14](#)) de ambos brazos de tratamiento; sin embargo, las muestras solo se analizarán para los pacientes tratados con tafasitamab. Se describirán más detalles en el SAP o en el plan de enmascaramiento.

Las muestras se manipularán y almacenarán como se especifica en el manual del laboratorio en el centro del estudio hasta su envío en hielo seco a un laboratorio analítico externo.

## **12.17 Farmacodinamia**

Se obtendrán muestras de sangre a lo largo de todo el estudio para la cuantificación del ADN tumoral circulante (ADNtc) y la determinación de enfermedad residual mínima (MRD). El monitoreo del ADNtc del LDCBG puede tener utilidad en la biología de la enfermedad, el pronóstico, la heterogeneidad clonal, la respuesta al tratamiento y la vigilancia ([Kurtz et al., 2018](#)). Se sugirió que una prueba de MRD basada en la secuenciación del ADN en plasma o suero podría predecir la recaída clínica en pacientes con LDCBG que han logrado una RC, con mayor sensibilidad y especificidad, antes de la progresión de la enfermedad identificada por PET - TC ([Roschewski, et al., 2015](#)). Además de la sensibilidad y especificidad de la MRD para la detección temprana de la progresión de la enfermedad, también se pueden explorar los siguientes parámetros de la MRD: duración de la negatividad de la MRD en pacientes con RC y cómo la duración se relaciona con el tiempo hasta la progresión (TTP), la conversión de la MRD negativa a la MRD positiva y su correlación con el TTP, la heterogeneidad clonal entre los pacientes y su capacidad de respuesta al tratamiento, y la sucesión clonal.

## **12.18 Biomarcadores Exploratorios**

Las muestras de sangre y tumorales para el análisis de biomarcadores exploratorios se obtendrán a lo largo de todo el estudio de acuerdo con el Cronograma de Evaluaciones ([Tabla 13](#)) y se caracterizarán por marcadores de farmacodinamia, de pronóstico, predictivos o de resistencia.

Las muestras se manipularán y almacenarán como se especifica en el manual del laboratorio.

La sangre periférica se puede utilizar para inmunofenotipificación y enumeración de poblaciones de células mononucleares de sangre periférica (por ejemplo, subconjuntos de células B, T, NK, monocitos, células T). Además, la sangre periférica se puede utilizar para evaluar la composición clonal de la población de células T (clonalidad de células T) y para analizar la capacidad funcional de las subpoblaciones de linfocitos (por ejemplo, células T citotóxicas). Además, la sangre periférica se puede utilizar para el ADNtc en serie como indicador de farmacodinamia temprano de la respuesta al tratamiento con tafasitamab. Además,

se puede realizar la Secuenciación del genoma completo/secuenciación del exoma completo (WGS/WES) y secuenciación dirigida en el ADNtc para caracterizar la firma molecular del LDCBG en la sangre, proporcionar un perfil molecular exhaustivo del LDCBG e investigar las posibles variaciones genéticas que conducen a diferencias interindividuales en respuesta al tratamiento. Las muestras de sangre también pueden utilizar para evaluar las variaciones en la línea germinal del ADN en todo el genoma para interpretar las mutaciones del ADN específicas del tumor.

Se pueden utilizar biopsias tumorales para evaluar la expresión de CD19 y CD20 en células tumorales. Además, la composición de células inmunes (por ejemplo, subtipos de macrófagos, células NK, células T) del microambiente tumoral en estas biopsias así como el GEP, la WGS/WES y el análisis mutacional dirigido se pueden investigar como posibles marcadores predictivos y de resistencia. Las biopsias tumorales opcionales al momento de una recaída, para las que un paciente necesita otorgar su consentimiento individualmente pueden utilizarse para los análisis mencionados para complementar la farmacodinamia, los marcadores predictivos y de resistencia.

Se alienta vigorosamente la obtención del tejido tumoral opcional en los participantes del estudio para los que sea clínicamente viable, por ejemplo, el tejido tumoral está presente y es accesible sin requerir una cirugía mayor. El tejido tumoral debe obtenerse mediante biopsia incisional/excisional o biopsia con aguja gruesa. No se aceptan las aspiraciones con aguja fina.

El resto de las muestras de sangre y tumorales se almacenarán para permitir las preguntas de investigación que puedan surgir en el futuro.

En cualquier momento durante el ensayo, el patrocinador puede decidir suspender o poner fin a las evaluaciones de biomarcadores exploratorios.

## **12.19 Resultados Informados por el Paciente**

En este ensayo clínico se utilizarán cuestionarios estándar de calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL), a saber, el QLQ-C30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) ([Apéndice G](#)), el EQ-5D-5L ([Apéndice H](#)) y la Evaluación Funcional de la Terapia contra el Cáncer para Pacientes con Linfoma (FACT-Lym) ([Apéndice I](#)). Estos son cuestionarios validados a nivel mundial que se utilizaron en otros ensayos de Fase III en linfoma.

El QLQ-C30 de la EORTC se compone de escalas de varios elementos y medidas de un solo elemento. Estos incluyen 5 escalas funcionales, 3 escalas de síntomas (una escala del estado general de salud/ calidad de vida [QoL]) y 6 elementos individuales. Cada una de las escalas de varios elementos incluye un conjunto diferente de elementos; ningún elemento aparece en más de 1 escala. Una puntuación alta de la escala representa un nivel de respuesta más alto. Por lo tanto, una puntuación alta para una escala funcional representa un nivel alto o saludable de funcionamiento, una puntuación alta para el estado general de salud representa una alta calidad

de vida, pero una puntuación alta para una escala de síntomas o un elemento de síntomas representa un alto nivel de sintomatología y deterioro funcional.

El cuestionario EQ-5D-5L comprende un sistema descriptivo y una escala análoga visual (EVA). El EQ-5D-5L contiene 5 preguntas (movilidad, cuidados personales, actividades habituales, dolor/ malestar y ansiedad/ depresión). Los encuestados pueden elegir uno de los 5 niveles para describir su estado de salud el día de la encuesta. Estos 5 niveles incluyen "ningún problema", "problemas leves", "problemas moderados" y "problemas severos" en las 5 dimensiones, e "incapacidad" en la movilidad, el cuidado personal y las actividades habituales o "problemas extremos" en el dolor/ malestar y ansiedad/ depresión. La salud del encuestado se indica con una marca o una cruz en la casilla junto a la afirmación más apropiada en cada una de las 5 dimensiones. Esta decisión da como resultado un número de 1 dígito que expresa el nivel seleccionado para esa dimensión. Los dígitos de 5 dimensiones se pueden combinar en un número de 5 dígitos que describe el estado de salud del encuestado. Los estados de salud del EQ-5D-5L, definidos por el sistema descriptivo del EQ-5D-5L, se pueden convertir en un valor de índice único.

Una escala análoga visual vertical marcada con una casilla vertical (EQ-VAS) está anclada por 0 (el peor estado de salud imaginable) en la parte inferior y 100 (el mejor estado de salud imaginable) en la parte superior para que los encuestados califiquen su salud general. Una cruz en la escala EVA del EQ-5D-5L indica cómo está la salud del encuestado hoy y luego el número se transcribe en un cuadro. Se calculará la puntuación de cada escala, siguiendo los respectivos manuales. La evaluación basal es la última evaluación disponible antes de la primera infusión de la medicación del estudio.

El FACT-Lym fue diseñado para evaluar la HRQoL en pacientes con diversas formas de linfoma. Contiene 42 preguntas que cubren la HRQoL y los síntomas comunes del linfoma y los efectos secundarios del tratamiento. El cuestionario comienza con la Evaluación Funcional de la Terapia para el Cáncer - General, que contiene 27 elementos que cubren 4 subescalas fundamentales de la HRQoL: Bienestar Físico, Bienestar Social/ Familiar, Bienestar Emocional y Bienestar Funcional. El FACT-Lym también incluye una subescala de Inquietudes Adicionales (15 elementos), que aborda los problemas que típicamente experimentan los pacientes con linfoma. Algunos de los problemas cubiertos incluyen dolor, picazón, sudores nocturnos, dificultad para dormir, fatiga y dificultad para concentrarse. El FACT-Lym también pregunta a los pacientes sobre sus preocupaciones sobre bultos e hinchazón, fiebre, infecciones, peso, apetito, estabilidad emocional y tratamiento.

Las evaluaciones del QLQ-C30 de la EORTC y del FACT-Lym se clasifican como un criterio de valoración secundario, el cuestionario EQ-5D-5L como un criterio de valoración exploratorio en este ensayo clínico. En este ensayo los síntomas B se evalúan periódicamente, es decir, en el Día 1 de cada ciclo, en el FdT, en cada visita de seguimiento y al final del estudio. Se consideró una evaluación después de la progresión, pero no se introdujo en el esquema de evaluación de los resultados informados por el paciente (PRO) dado que no se considera factible. Por ejemplo, se prevé que algunos pacientes con enfermedad residual positiva en la PET en el FdT o pacientes en recaída serán asignados a un NALT y/o enrolados en otro ensayo clínico.

Para evitar sesgos, en la medida de lo posible, el paciente debe completar los cuestionarios al comienzo de una visita clínica antes de los procedimientos médicos, incluida la administración de los medicamentos.

## **12.20 Utilización de Recursos Médicos**

La utilización de recursos médicos se registrará en cada visita para informar las evaluaciones de farmacoeconomía. La recopilación de datos incluirá los recursos médicos utilizados desde la última visita. La utilización de recursos médicos incluye hospitalizaciones, duración de la estadía en el hospital, medicaciones concomitantes y procedimientos o tratamientos quirúrgicos o médicos no programados (por ejemplo, transfusiones de sangre, médula ósea).

## 13 CRONOGRAMA DE EVALUACIONES

**Tabla 13: Cronograma de Evaluaciones – Período de Selección y Tratamiento**

	SCR Basal -21 - 1	Ciclo 1 (21 d)			Ciclo 2 (21 d)			Ciclo 3 (21 d)			Ciclo 4 (21 d)			Ciclo 5 (21 d)			Ciclo 6 (21 d)			FdT/ ETD <sup>a</sup>	
		D1	D8 <sup>b</sup>	D15	D1	D8	D15	D1	D8	D15	D18	D1	D8	D15	D1	D8	D15	D1	D8	D15	6 ± 2 sem
<b>Consentimiento informado</b>	X																				
<b>Criterios de inclusión/ exclusión</b>	X	X1																			
<b>Demografía y antecedentes médicos<sup>c</sup></b>	X																				
<b>Estadificación de la enfermedad/ Ann Arbor</b>	X																				
<b>Evaluación del riesgo de la enfermedad (IPI/ aaIPI)</b>	X																				
<b>Documentación de radioterapia y/o profilaxis del SNC planificadas previamente con metotrexato<sup>d</sup></b>	X																				
<b>Medicación previa y concomitante</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
<b>Examen físico (F-completo/ L-limitado)<sup>e</sup></b>	F	L			L			L			L			L			L				F
<b>Estado funcional del ECOG</b>	X	X			X			X			X			X			X		X		X
<b>Peso corporal, altura y área de superficie corporal (ASC)</b>	X	X <sup>f</sup>			X <sup>f</sup>			X <sup>f</sup>			X <sup>f</sup>			X <sup>f</sup>			X <sup>f</sup>				X
<b>Síntomas B</b>	X	X			X			X			X			X			X		X		X
<b>Signos vitales<sup>g</sup></b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
<b>ECG de 12 derivaciones en reposo</b>	X <sup>h</sup>																				X
<b>Eventos adversos (EA, EAS y AESI considerados relacionados con el fármaco en estudio) y presentación de informes de embarazos</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	

Página 121 de 188

Protocolo MOR208C310

Protocolo del Estudio v 4.0 de fecha 17/junio/2021

Traducción del inglés al español de fecha 14/julio/2021

	SCR Basal -21 - 1	Ciclo 1 (21 d)			Ciclo 2 (21 d)			Ciclo 3 (21 d)					Ciclo 4 (21 d)			Ciclo 5 (21 d)			Ciclo 6 (21 d)			FdT/ ETD <sup>a</sup>  $6 \pm 2$ sem	
		D1	D8 <sup>b</sup>	D15	D1	D8	D15	D1	D8	D15	D18	D1	D8	D15	D1	D8	D15	D1	D8	D15	D1	D8	D15
<b>Documentación de NALT<sup>i</sup></b>																							X
<b>Evaluación de la calidad de vida (QLQ-C30 de la EORTC, EQ-5D-SL, FACT-Lym)</b>	X	X		X		X												X					X
<b>Utilización de Recursos Médicos</b>		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
<b>Prueba de Embarazo en Suero (FCBP) (local)<sup>j</sup></b>	X																						X
<b>Países fuera de los EE. UU.: prueba de embarazo en orina (FCBP) (local)<sup>i</sup></b>		X1		X1		X1								X1		X1		X1		X1			
<b>Solo en los EE. UU.: prueba de embarazo en orina (FCBP) (local) k</b>		X1		(X1)	X1		(X1)	X1		(X1)			X1		(X1)	X1		(X1)	X1		(X1)	X	
<b>Asesoramiento sobre el embarazo y los riesgos</b>	X	X		X		X							X		X		X		X			X	
<b>Solo en los EE. UU.: entrevista sobre el embarazo y el riesgo</b>	X	X		X		X							X		X		X		X			X	
<b>Hematología y bioquímica en suero<sup>m</sup> (local)</b>	X	X1	X1	X1	X1	X1	X1	X1	X1	X1			X1	X1	X1	X1	X1	X1	X1	X1	X1	X	
<b>Coagulación (TTPa o TTP, TP, INR) (local)</b>	X												X										X
<b>Serología para hepatitis B, hepatitis C, VIH, HTLV-1 (local)<sup>n</sup></b>	X <sup>h</sup>																						X
<b>ADN para la hepatitis B por PCR (si está indicado; local)<sup>o</sup></b>	X			X		X							X		X		X		X			X	
<b>ARN para la hepatitis C por PCR (si está indicado; local)<sup>o</sup></b>	X																						X
<b>IgG, IgA e IgM en suero (local)</b>	X												X										X
<b>Hormona estimulante de la tiroíde (TSH; local)</b>	X												X										X
<b>Recuento de células B, T y NK (sangre, central)<sup>p</sup></b>		X1		X1	X1		X1	X1					X1										X

	SCR Basal -21 - 1	Ciclo 1 (21 d)			Ciclo 2 (21 d)			Ciclo 3 (21 d)				Ciclo 4 (21 d)			Ciclo 5 (21 d)			Ciclo 6 (21 d)			FdT/ ETD <sup>a</sup>	
		D1	D8 <sup>b</sup>	D15	D1	D8	D15	D1	D8	D15	D18	D1	D8	D15	D1	D8	D15	D1	D8	D15	6 ± 2 sem	
Inmunofenotipificación (sangre, central) <sup>p</sup>		X1			X1							X1										X
Cuantificación de ADNtc y MRD (sangre, central)		X1			X1							X1										X
ADNtc para perfilado molecular (sangre/central)		X1			X1							X1										X
ADNtc para perfilado molecular en el momento de la recaída (sangre, central)																						(X) en el momento de la recaída/refractariedad
PET/ TC o PET/ IRM <sup>q</sup>	X <sup>h</sup>																					X
TC o IRM <sup>q</sup>												X										
Ecocardiograma o exploración cardíaca por MUGA (local)	X <sup>h</sup>																					X
Evaluación de la respuesta a la enfermedad <sup>i, q</sup>	X											X										X
Aspiración y biopsia de médula ósea <sup>r</sup> (local)	X																					X
Tejido tumoral	X <sup>s</sup>																					X <sup>m</sup>
Tejido tumoral en el momento de la recaída/ progresión (opcional) <sup>i</sup>																						
Medicación obligatoria previa a la infusión <sup>t</sup>	X1	X1	X1																			
Infusión de tafasitamab/ placebo <sup>t</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Asignación de cápsulas de lenalidomida/ placebo (incluido el registro de ingesta domiciliaria del paciente)		X		X		X		X				X		X		X		X				
Administración de R-CHOP <sup>u</sup>	X		X		X		X		X		X		X		X		X		X			
Anticuerpos contra tafasitamab (central)	X1		X1		X1							X1							X1			X
PK para tafasitamab (central)	X2		X1		X1		X1		X1		X1		X2		X1		X1		X2			X

Abreviaturas: aaIPI = índice de pronóstico internacional ajustado por la edad; EA = eventos adversos; AESI = eventos adversos de interés especial; ALT = alanina aminotransferasa; ALP = fosfatasa alcalina; ANC = recuento absoluto de neutrófilos; TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activada; AST = aspartato aminotransferasa; ASC = área de superficie corporal; C = ciclo; CHOP = ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona; SNC = sistema nervioso central; TC = tomografía computada; ADNtc = ADN tumoral circulante; D = día; d = días; LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; ECG = electrocardiograma; ECOG = Grupo de Oncología Cooperativo del Este; FRCe = formulario de informe de caso en formato electrónico; EORTC = Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer; FdT = final del tratamiento; ETD = discontinuación anticipada del tratamiento; FACT-Lym = Evaluación Funcional de la Terapia contra el Cáncer para Pacientes con Linfoma; FCBP = mujeres con capacidad de concebir; HBC = núcleo de la hepatitis B; VHB = virus de la hepatitis B; VHC = virus de la hepatitis C; VIH = virus de la inmunodeficiencia humana; HTLV-1 = virus de la leucemia de células T humanas tipo 1; FCI = formulario de consentimiento informado; IgA = inmunoglobulina A; IgG = inmunoglobulina G; IgM = inmunoglobulina M; INR = razón normalizada internacional; IPI = índice de pronóstico internacional; RRI = reacción relacionada con la infusión; IV = por vía intravenosa; LDH = lactato deshidrogenasa; MRD = enfermedad mínima residual; IRM = imagen por resonancia magnética; MUGA = ventriculografía radioisotópica; NALT = nuevo tratamiento contra el linfoma; NK = citolítica natural; PCR = reacción en cadena de la polimerasa; PET = tomografía por emisión de positrones; PK = farmacocinética; TP = tiempo de protrombina; TTP = tiempo de tromboplastina parcial; R-CHOP = rituximab - CHOP; RTX = rituximab; EAS = eventos adversos serios; SCR = selección; TSH = hormona estimulante de la tiroídes; Sem, semanas.

X1: antes de la dosis; X2: antes de la dosis y 15 min ( $\pm$  10 min) después del final de la infusión de tafasitamab.

- <sup>a</sup> La visita de Final del Tratamiento se define como  $6 \pm 2$  semanas después del Final del Tratamiento. El Final del Tratamiento se define como el Día 21 del último ciclo de tratamiento que inició el paciente. Los pacientes que discontinúan el tratamiento de forma anticipada debido a toxicidad o que retiren el consentimiento en cualquier momento durante el estudio deben regresar para una Visita de Discontinuación Anticipada del Tratamiento  $6 \pm 2$  semanas después del día 21 del último ciclo de tratamiento que comenzó el paciente. Los pacientes que discontinúan el tratamiento debido a la progresión/ recaída de la enfermedad pueden tener esta visita antes a criterio del investigador. Estos pacientes deben ingresar en el período de seguimiento extendido.
- <sup>b</sup> Se permite una ventana de la visita de  $\pm 2$  días para las visitas que comienzan desde el D8C1 hasta el D15C6 de R-CHOP y tafasitamab/ placebo, sin embargo, no se permite la acumulación de demoras de la dosis dentro de un ciclo. Por lo tanto, el Día 8 o el Día 15 de tafasitamab/ placebo se puede retrasar 2 días como máximo. Para el D1C1 se aplica una ventana de la visita de +1 día. El tratamiento del estudio debe comenzar dentro de los 3 días posteriores a la aleatorización.
- <sup>c</sup> En la selección, se registrarán la edad, el género, la raza/ origen étnico y los antecedentes médicos relevantes. Esto incluye antecedentes de cánceres no hematológicos previos, por ejemplo cáncer de próstata, melanoma.
- <sup>d</sup> Radioterapia planificada previamente o profilaxis del SNC planificada previamente con metotrexato IV que se aplicará solo después del último ciclo de tratamiento y después de la evaluación del tumor al FdT mediante PET/ TC o PET/ IRM. La profilaxis planificada previamente con metotrexato intratecal (una vez por ciclo) no se recomienda, pero debe administrarse según la práctica institucional.
- <sup>e</sup> El examen físico completo debe incluir por lo menos: evaluación cardiovascular, respiratoria, abdominal y neurológica. La evaluación del tumor incluye la evaluación de la presencia y el grado de agrandamiento de los ganglios linfáticos, evaluaciones del hígado y del bazo. El examen físico limitado estará guiado por el estado del paciente individual e incluirá los sistemas corporales asociados con los síntomas (por ejemplo, respiratorio, corazón, piel) y/o la enfermedad del LDCBG subyacente (estado de los ganglios linfáticos, hígado, bazo).
- <sup>f</sup> El peso corporal puede medirse dentro de los 3 días previos a la administración de la primera dosis del medicamento del estudio en un ciclo.
- <sup>g</sup> Los signos vitales incluyen presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura corporal. Los signos vitales se deben obtener antes de la infusión de tafasitamab / placebo, y luego por lo menos 3 veces durante la infusión, y según esté clínicamente indicado.

- <sup>h</sup> En la Selección, se pueden utilizar las imágenes de PET-TC de calidad adecuada, un ecocardiograma o exploración MUGA, un ECG, o las pruebas serológicas virales realizadas como estándar de atención médica dentro de los 21 días previos a la firma del FCI
- <sup>i</sup> En caso de recaída/refractoriedad y/o de inicio de un NALT, el paciente suspenderá el tratamiento del estudio y completará la visita ETD antes de entrar en el período de seguimiento extendido. Biopsia opcional en la recaída para evaluar la transformación de la enfermedad. Se recomienda firmemente a los investigadores que obtengan una biopsia opcional en el momento de la recaída/progresión si no expone al paciente a un riesgo mayor. Se prefiere una biopsia excisional. En forma alternativa, por lo menos 4-6 biopsias con aguja gruesa son deseables. No se aceptan las aspiraciones con aguja fina.
- <sup>j</sup> Nota: El asesoramiento sobre los riesgos es obligatorio para todos los participantes, incluidos los hombres en la selección. Una prueba de embarazo en suero/ orina es obligatoria solo para las mujeres con capacidad de concebir (FCBP). Solo para los EE. UU.: la prueba de embarazo en suero para las FCBP en la selección se debe realizar dentro de los 10 - 14 días antes del inicio del tratamiento. La paciente no debe recibir el medicamento del estudio hasta que el investigador o la persona designada hayan verificado que los resultados de estas pruebas de embarazo son negativos en el Día 1 de cada ciclo.
- <sup>k</sup> Para las FCBP que tienen ciclos menstruales regulares, la prueba de embarazo en orina se debe realizar en el Día 1 de cada ciclo y en la visita de FdT. Para las FCBP con ciclo menstrual irregular, las pruebas de embarazo en orina se deben realizar en el Día 1 y en el Día 15 de cada ciclo, y en la Visita de FdT. La paciente no debe recibir el medicamento del estudio hasta que el investigador o la persona designada hayan verificado que los resultados de estas pruebas de embarazo son negativos en el Día 1 de cada ciclo.
- <sup>l</sup> El laboratorio de hematología incluye hemoglobina, hematocrito, recuento de plaquetas, recuento de glóbulos rojos, recuento de glóbulos blancos, porcentaje y fórmula diferencial absoluta del recuento de glóbulos blancos (neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, monocitos, basófilos). Las muestras para hematología pueden obtenerse dentro de los 2 días previos a la administración del medicamento del estudio. Antes de la dosis de tafasitamab/placebo en el D1C2-6, se deben confirmar los siguientes parámetros de laboratorio: ANC  $\geq$  1.000/mm<sup>3</sup> (excepto que la neutropenia se deba a infiltración de la médula ósea), plaquetas  $\geq$  75.000/mm<sup>3</sup> (excepto que la trombocitopenia se deba a la infiltración de la médula ósea), todas las otras toxicidades se hayan resuelto a un Grado  $\leq$  2.
- <sup>m</sup> La bioquímica sérica incluye Na, K, Ca, fosfato, cloruro, creatinina, bilirrubina total, bilirrubina directa, proteínas totales, albúmina, ALT, AST, LDH, ALP, ácido úrico, depuración de creatinina calculada y proteína C reactiva, glucosa. Las muestras para bioquímica sérica pueden obtenerse dentro de los 2 días previos a la administración del medicamento del estudio.
- <sup>n</sup> Se requiere una prueba local de HTLV-1 para los países endémicos que incluyen Japón y Melanesia y los países de la cuenca del Caribe, América del Sur, América Central y África subsahariana.
- <sup>o</sup> ARN del VHC solo si el paciente es positivo para anticuerpos contra el VHC. En pacientes anti-HBc positivos, el título de ADN del VHB se debe determinar durante el tratamiento del estudio, dentro de los 8 días previos a la administración de la primera dosis del tratamiento del estudio en el Día 1 de los Ciclos 2-6.
- <sup>p</sup> Solo un número limitado de pacientes será considerado para estas evaluaciones.
- <sup>q</sup> Mediciones tumorales por PET/ TC o PET/ IRM de cuello, tórax, abdomen y pelvis que se realizarán de acuerdo con los criterios de Lugano para el linfoma maligno ([Cheson et al., 2014](#), véase el [Apéndice F](#)) en la selección y  $6 \pm 2$  semanas después del día 21 del último ciclo de tratamiento que inició el paciente. Nota: Se requiere una TC o IRM a mitad del tratamiento y una evaluación del tumor en el Ciclo 3 D18  $\pm$  3 días antes del final del ciclo 3; una PET/ TC a mitad del tratamiento es opcional. Se debe hacer todo lo posible para utilizar la misma modalidad de exploración (TC o IRM) para todas las evaluaciones. Si la progresión/ recaída se diagnostica únicamente sobre la base de los síntomas clínicos, se requiere una TC o una PET/ TC dentro de las 4 semanas posteriores al diagnóstico clínico. En tal caso, no es necesario repetir las imágenes en la visita de ETD. Las IRM se pueden utilizar en lugar de las TC en pacientes para quienes las TC están contraindicadas.
- <sup>r</sup> Según los criterios de Lugano ([Cheson et al., 2014](#)), no es obligatorio realizar una aspiración y biopsia de la médula ósea en los pacientes que se someten a una PET/ TC o PET/ IRM. Sin embargo, las evaluaciones de la médula ósea se pueden realizar de acuerdo con los lineamientos locales. Los datos de dicho examen se recopilarán en el FRCe.

- <sup>s</sup> La disponibilidad de muestras de tejido tumoral de archivo o de biopsia recién obtenidas se debe confirmar en la selección. Las muestras de tejido tumoral deben consistir en muestras representativas del tumor en tacos en parafina (preferido). Alternativamente, si no se dispone de un taco de tejido, se solicitan por lo menos 18 portaobjetos de tumor sin teñir del diagnóstico original del LDDBG, así como 6 rizos de tejido adicionales (preferentemente secciones tumorales de 10 µm, preferentemente cortadas por microtomo), con un informe de patología asociado, obtenido en cualquier momento antes del ingreso en el estudio. La recepción de las muestras del tumor o la revisión central del diagnóstico no es necesaria antes del enrolamiento en el estudio. Las muestras de tejido se deben enviar a patología central de manera oportuna.
- <sup>t</sup> Las infusiones de tafasitamab/ placebo se deben administrar a los pacientes después de la premedicación con acetaminofeno oral (por ejemplo, 650 - 1000 mg), un antihistamínico tal como clorhidrato de difenhidramina (50 - 100 mg) y glucocorticosteroides (por ejemplo, 100 mg de prednisona IV o prednisolona o equivalente) 30 – 60 minutos antes de comenzar en el ciclo 1. La premedicación es obligatoria para el primer ciclo (Día 1, Día 8, Día 15). En el caso de los pacientes que no experimentan RRI de Grado  $\geq$  2/ CRS de Grado  $\geq$  1 a tafasitamab/ placebo durante el primer ciclo, la premedicación será opcional para las infusiones posteriores de anticuerpos/ placebo a criterio del investigador. Antes de la dosificación de tafasitamab/ placebo en el D1C2 - 6, se deben confirmar los siguientes parámetros de laboratorio: ANC  $\geq$  1000/ mm<sup>3</sup> (a menos que la neutropenia se deba a infiltración de la médula ósea), plaquetas  $\geq$  75.000/ mm<sup>3</sup> (a menos que la trombocitopenia se deba a la infiltración de la médula ósea), todas las demás toxicidades se han resuelto a Grado  $\leq$  2.
- <sup>u</sup> **NOTA:** El tratamiento con R-CHOP se considera una atención médica estándar y se administrará de acuerdo con los lineamientos institucionales. Se recomienda administrar rituximab IV aproximadamente 30 minutos después del final de la infusión de tafasitamab/ placebo, seguido de la quimioterapia CHOP, que se administrará aproximadamente 30 minutos después del final de la infusión de rituximab.

**Tabla 14: Cronograma de Evaluaciones – Período de Seguimiento Despues del Tratamiento**

	FU 1	FU 2	FU 3	FU 4	FU 5	FU 6	FU 7
Mes después del final del tratamiento/ visita de discontinuación anticipada del tratamiento <sup>a</sup>	3	6	9	12	15	18	21
Seguimiento de supervivencia <sup>b</sup>	X	X	X	X	X	X	X
Medicación concomitante	X	X	X	X	X	X	X
Examen físico limitado <sup>c</sup>	X	X	X	X	X	X	X
Estado funcional del ECOG	X	X	X	X	X	X	X
Peso corporal	X	X	X	X	X	X	X
Síntomas B	X	X	X	X	X	X	X
Signos vitales <sup>d</sup>	X	X	X	X	X	X	X
Eventos adversos (EAS y AESI considerados relacionados con el medicamento del estudio) y presentación de informes de embarazos <sup>e</sup>	X	X	X	X	X	X	X
Documentación de NALT <sup>f</sup>	X	X	X	X	X	X	X
Evaluación de la calidad de vida		X		X		X	
Utilización de Recursos Médicos	X	X	X	X	X	X	X
Prueba de embarazo en suero (FCBP) <sup>g</sup>	X						
Hematología y bioquímica sérica (local) <sup>h</sup>	X	X	X	X	X	X	X
ADN para el VHB (si está indicado; local)	X	X	X	X		X	
IgG, IgA e IgM en suero (local)		X		X		X	
Recuento de células B, T y NK (sangre, central) <sup>i</sup>		X		X			
Inmunofenotipificación (sangre, central) <sup>i</sup>		X					
Cuantificación de ADNtc y MRD (sangre, central)		X		X		X	
ADNtc para perfilado molecular (sangre/central)		X		X		X	
ADNtc para perfilado molecular en el momento de la recaída (sangre, central)				X	en el momento de la recaída/refractariedad		
TC o IRM <sup>j</sup>	X	X	X	X		X	
Evaluación de la respuesta de la enfermedad <sup>k</sup>	X	X	X	X		X	

<b>Tejido tumoral en el momento de la recaída/ progresión (opcional)<sup>k</sup></b>	(X) en el momento de la recaída/progresión							
<b>Anticuerpos contra tafasitamab (central)</b>	X	X						
<b>PK para tafasitamab (central)</b>	X	X						

	FU 8	FU 9	FU 10	FU 11	FU 12	FU 13	FU 14	Ext FU	Visita de seguimiento de la terminación anticipada
<b>Mes después del final del tratamiento/ visita de discontinuación anticipada del tratamiento<sup>a</sup></b>	24	30	36	42	48	54	60	Cada 6 m	
<b>Seguimiento de supervivencia<sup>b</sup></b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Medicación concomitante</b>	X	X	X	X	X	X	X		X
<b>Examen físico limitado<sup>c</sup></b>	X	X	X	X	X	X	X		X
<b>Estado funcional del ECOG</b>	X	X	X	X	X	X	X		X
<b>Peso corporal</b>	X	X	X	X	X	X	X		X
<b>Síntomas B</b>	X	X	X	X	X	X	X		X
<b>Signos vitales<sup>d</sup></b>	X	X	X	X	X	X	X		X
<b>Eventos adversos (EAS y AESI considerados relacionados con el medicamento del estudio) y presentación de informes de embarazos<sup>e</sup></b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Documentación de NALT<sup>f</sup></b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Evaluación de la calidad de vida</b>	X	X	X	X	X	X	X		X
<b>Utilización de Recursos Médicos</b>	X	X	X	X	X	X	X		X
<b>Prueba de embarazo en suero (FCBP)<sup>g</sup></b>									X
<b>Hematología y bioquímica sérica (local)<sup>h</sup></b>	X	X	X	X	X	X	X		X
<b>ADN para el VHB (si está indicado; local)<sup>i</sup></b>	X	X	X	X	X	X	X		X
<b>ADNtc para perfilado molecular en el momento de la recaída (sangre, central)</b>	X en el momento de la recaída								X al momento de la recaída
<b>TC o IRM<sup>j</sup></b>	X	X	X		X		X		X
<b>Evaluación de la respuesta de la enfermedad<sup>k</sup></b>	X	X	X		X		X	X	X

<b>Tejido tumoral en el momento de la recaída/progresión (opcional)<sup>k</sup></b>	en el momento de la recaída / progresión	(X) al momento de la recaída/ progresión
---	--	--

Abreviaturas: AESI = eventos adversos de interés especial; TC = tomografía computada; ADNtc = ADN tumoral circulante; ECOG = Grupo de Oncología Cooperativo del Este; FCBP = mujeres con capacidad de concebir; FU = seguimiento; VHB = virus de la hepatitis B; IgA = inmunoglobulina A; IgG = inmunoglobulina G; IgM = inmunoglobulina M; m = meses; IRM = imagen por resonancia magnética; NALT = tratamiento nuevo contra el linfoma; NK = citolítica natural; PK = farmacocinética; EAS = evento adverso serio.

- a Durante todo el período de seguimiento se permite una ventana de la visita de  $\pm$  2 semanas.
- b Si el paciente falleciera en cualquier momento, se debe informar la fecha de muerte así como la causa de muerte (si está disponible). En el período de seguimiento extendido después de 60 meses, los pacientes serán contactados por teléfono aproximadamente cada 6 meses hasta el cierre del estudio.
- c El examen físico limitado estará guiado por el estado del paciente individual e incluirá los sistemas corporales asociados con los síntomas (por ejemplo, respiratorio, corazón, piel) y/o la enfermedad del LDCBG subyacente (estado de los ganglios linfáticos, hígado, bazo).
- d Los signos vitales incluyen presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura corporal.
- e Los embarazos se informarán durante todos los períodos después del tratamiento y de seguimiento extendido. Los EAS/ AESI considerados relacionados con la medicación del estudio se informarán independientemente del período del estudio.
- f En el caso de los pacientes con progresión/ recaída de la enfermedad durante el período de seguimiento o en caso de que la evaluación del tumor al final del tratamiento indique enfermedad residual (respuesta metabólica parcial) o ninguna respuesta metabólica (EE), se permiten terapias adicionales contra el linfoma a criterio del investigador. Se solicita el registro de los NALT y de las evaluaciones de respuesta/ mejor respuesta. Los pacientes con progresión/ recaída de la enfermedad o con un NALT deben ingresar en el período de seguimiento extendido.
- g Solo para las mujeres con capacidad de concebir (FCBP).
- h El laboratorio de hematología incluye hemoglobina, hematocrito, recuento de plaquetas, recuento de glóbulos rojos, recuento de glóbulos blancos, porcentaje y fórmula diferencial absoluta del recuento de glóbulos blancos (neutrófilos, eosinófilos, linfocitos, monocitos, basófilos). La bioquímica sérica incluye Na, K, Ca, fosfato, cloruro, creatinina, bilirrubina total, bilirrubina directa, proteínas totales, albúmina, ALT, AST, LDH, ALP, ácido úrico, depuración de creatinina calculada y proteína C reactiva, glucosa.
- i Solo un número limitado de pacientes será considerado para estas evaluaciones.
- j Mediciones tumorales por TC o IRM del (cuello, si está indicado), tórax, abdomen y pelvis que se realizarán de acuerdo con los criterios de Lugano para el linfoma maligno ([Cheson et al., 2014](#)). Las IRM se pueden utilizar en lugar de las TC en los pacientes para quienes las TC están contraindicadas. En caso de terminación anticipada, se debe realizar una TC/ IRM y una evaluación del tumor a menos que esté contraindicado.
- k En la recaída para evaluar las transformaciones de la enfermedad; Se recomienda a los investigadores que obtengan una biopsia adicional en el momento de la recaída/progresión si esto no expone al paciente a un riesgo mayor. Se prefiere una biopsia excisional. En forma alternativa, por lo menos 4-6 biopsias con aguja gruesa son deseables. No se aceptan las aspiraciones con aguja fina. Los tacos de tejido deben enviarse al laboratorio de patología central de manera oportuna.
- l Una vez que el paciente a ingresado en el período de seguimiento extendido, no se realizará la visita de seguimiento de la terminación anticipada.

## 14 EVALUACIÓN DE EFICACIA Y SEGURIDAD

### 14.1 Evaluaciones de Eficacia

Las evaluaciones de eficacia se realizarán de acuerdo con los criterios de respuesta revisados para el linfoma maligno según los lineamientos de la Clasificación de Lugano (según lo informado por [Cheson et al. 2014](#)) y se basarán en la evaluación del investigador ([Apéndice F](#)).

La eficacia se evaluará en términos de la SLP, la SLE, la SG, la tasa de PET - RC, la TRG, la durabilidad de la respuesta completa (DoCR); y la TTNT (por favor, véase la [Sección 7](#) y [16.13](#) para conocer la definición de los criterios de valoración de eficacia).

La evaluación por imágenes de la eficacia/ respuesta de la enfermedad se registrará al final del ciclo 3 y después de la visita de FdT ( $6 \pm 2$  semanas después del día 21 del último ciclo de tratamiento que inició el paciente), así como aproximadamente cada 6 meses durante el período de seguimiento.

### 14.2 Evaluaciones de Seguridad

Para garantizar la seguridad del paciente, todos los EAS, independientemente de la presunta causalidad, que se produzcan después de que el paciente haya otorgado su consentimiento informado y hasta por lo menos 90 días después de la última dosis de medicación del estudio se deben informar al patrocinador dentro de las 24 horas posteriores a la toma de conocimiento de su aparición.

La recopilación de EAS comienza en el momento de la firma del FCI, ya sea que el paciente sea un fracaso de selección o no.

Cualquier EAS experimentado después de este período de 90 días después de la última dosis de medicación del estudio solo se debe informar al patrocinador si el investigador sospecha una relación causal con el tratamiento del estudio. Los episodios recurrentes, las complicaciones o la progresión del EAS inicial se deben informar como seguimiento del episodio original dentro de las 24 horas posteriores a la recepción por parte del investigador de la información de seguimiento. Un EAS que se produzca en un intervalo de tiempo diferente o que se considere completamente no relacionado con uno informado previamente se debe informar por separado como un evento nuevo.

#### 14.2.1 Pruebas de Laboratorio de Seguridad y Hematología Locales

Cualquier hallazgo anormal de laboratorio que constituya un EA se debe informar como tal y por su importancia clínica, y todas las anomalías consideradas clínicamente significativas o que cumplen con los criterios de EAS/ AESI deben ser objeto de seguimiento hasta que se conozca el desenlace.

Además, se pueden indicar pruebas de diagnóstico adicionales para determinar un diagnóstico

más preciso de la afección del paciente (por ejemplo, solicitar un recuento diferencial de glóbulos blancos (WBC) para ayudar a caracterizar un recuento de WBC alto o bajo, o solicitar una determinación de los índices de los glóbulos rojos para ayudar a caracterizar un hematocrito bajo).

Los EA, EAS y/o AESI se deben recopilar a partir del día de la firma del FCI hasta por lo menos 90 días después de la última dosis de la medicación del estudio. Los EAS/ AESI considerados relacionados con el tratamiento del estudio se deben recopilar y procesar según corresponda también durante los períodos de seguimiento después del tratamiento y de seguimiento extendido.

#### **14.2.2 Monitoreo de Seguridad**

A lo largo de todo el estudio, el (los) investigador(es) debe(n) registrar todos los EA que se produzcan en un paciente desde el momento en que se obtiene el consentimiento informado hasta por lo menos 90 días después de la última dosis de la medicación del estudio, independientemente de la severidad o la relación con el medicamento del estudio.

Los EAS/ AESI informados como relacionados con la medicación del estudio se recopilarán independientemente del período del estudio.

Los pacientes serán observados estrechamente y serán interrogados por cualquier tipo de EA durante los procedimientos del estudio y en las citas de seguimiento durante todo el período del estudio con preguntas no dirigidas (por ejemplo, "¿Cómo se siente?"). Los EA también se pueden detectar cuando el paciente los informa de forma voluntaria durante o entre las visitas del estudio o mediante un examen físico, análisis de laboratorio u otras evaluaciones.

El personal del estudio debe permanecer atento a la aparición de EA, en particular aquellos que puedan poner en riesgo la vida. El personal que esté capacitado en el manejo agudo de las RRI, el CRS, anafilaxia y otras emergencias, y que tenga acceso a los suministros clínicos apropiados, debe estar disponible fácilmente.

Todos los EA se deben tratar de forma adecuada. Dicho tratamiento puede incluir cambios en el tratamiento del estudio, incluida la posible interrupción o discontinuación, inicio o interrupción permanente de tratamientos concomitantes, cambios en la frecuencia o naturaleza de las evaluaciones, hospitalización o cualquier otra intervención médica necesaria. Una vez que se detecta un EA, se debe realizar un seguimiento y se debe realizar una evaluación en cada visita (o con mayor frecuencia, si es necesario) de cualquier cambio en su severidad, su presunta relación con el (los) medicamento(s) del estudio, cualquiera de los intervenciones necesarias para tratarlo y su desenlace.

Además, un IDMC revisará los datos de seguridad en puntos temporales definidos y asesorará al patrocinador con respecto a la seguridad del tratamiento del estudio.

#### **14.2.3 Definición de EA, EAS, AESI y TEAE**

Un EA se define como cualquier acontecimiento médico adverso en un paciente a quien se le administra un producto medicinal, que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento.

Por lo tanto, un EA puede ser cualquier signo desfavorable e involuntario (incluido un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un medicamento del estudio, se considere o no relacionado con ese medicamento del estudio.

Los EA incluyen cualquier deterioro clínicamente significativo del estado médico de un paciente después de la firma del FCI. Además, un aumento en la frecuencia o intensidad de un evento o afección preexistente. También los eventos que resultan de procedimientos obligatorios del protocolo (por ejemplo, procedimientos invasivos) entran dentro de la definición de EA.

Todos los EA que comiencen después de la primera dosis del tratamiento del estudio hasta por lo menos 90 días después de la última dosis de la medicación del estudio se considerarán como un TEAE. Los eventos adversos que comienzan durante el estudio pero antes del momento de la primera dosis del tratamiento del estudio (por ejemplo, período de selección) se clasificarán como no TEAE.

Por favor, tenga en cuenta que, en el contexto de este protocolo, los síntomas que están claramente asociados con la progresión/ recaída de la enfermedad no se incluyen en la definición de EA.

**El Investigador Principal o su persona designada deben evaluar cada EA para determinar lo siguiente:**

1. Relación con tafasitamab/ placebo o lenalidomida / placebo o con ambos o/y con R-CHOP (sospecha/ sin sospecha).
2. Duración (fecha de inicio y de finalización, o si continúa al final del estudio).
3. Intensidad: la intensidad de todos los EA se clasificará en grados como leve, moderada o severa utilizando las siguientes definiciones:
  - a. Leve: tolerable
  - b. Moderada: interfiere con la actividad normal
  - c. Severa: incapacitante (causa incapacidad para realizar las actividades habituales o el trabajo)
4. Severidad, es decir, grado de toxicidad: determinado de acuerdo con la versión 5.0 o superior de los CTCAE del NCI, utilizando las siguientes definiciones:
  - a. Grado 1: leve; asintomático o síntomas leves; observaciones clínicas o de diagnóstico únicamente; intervención no indicada
  - b. Grado 2: moderado; se indica una intervención mínima, local o no invasiva; limita las actividades instrumentales de la vida diaria apropiadas para la edad (se refiere a preparar comidas, comprar alimentos o ropa, usar el teléfono, administrar dinero, etc.)
  - c. Grado 3: severo o médicalemente significativo, pero no pone en riesgo la vida de

inmediato; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; incapacitante; limita las actividades de cuidado personal de la vida diaria

- d. Grado 4: consecuencias que ponen en riesgo la vida; intervención urgente indicada
- e. Grado 5: muerte relacionada con el EA

5. Desenlace:

- a. Se debe realizar un seguimiento de todos los EA no serios para obtener un desenlace final. Un desenlace "no conocido" no se considera un desenlace final aceptable. Un desenlace de "aún no resuelto" es un desenlace final aceptable para los EA no serios al final de la participación del paciente en el estudio. Todos los EAS y AESI deben ser objeto de seguimiento para obtener un desenlace final hasta la resolución o, si la resolución es poco probable, hasta la estabilización o la muerte

6. Acción tomada (ninguna acción tomada; tafasitamab/ placebo o lenalidomida/ placebo o ambos o/y R-CHOP temporalmente interrumpidos; tafasitamab/ placebo o lenalidomida/ placebo o ambos o/y R-CHOP discontinuados de forma permanente debido a este EA; medicación tomada; terapia no farmacológica administrada; hospitalización/ hospitalización prolongada).

7. Severidad: **un EAS se define como serio si:**

- a. Resulta en muerte
- b. Pone en riesgo la vida
- c. Requiere la hospitalización del paciente o la prolongación de una hospitalización existente (la hospitalización significa que el paciente estuvo hospitalizado durante por lo menos una noche) **a menos que la hospitalización sea para:**
  - i. Tratamiento de rutina o monitoreo de la indicación estudiada, no asociado a deterioro de síntomas relacionados con el LDCBG
  - ii. Tratamiento electivo o planificado previamente para una afección preexistente que no está relacionada con el LDCBG y que no ha empeorado desde la firma del consentimiento informado
  - iii. Razón social y cuidado de relevo en ausencia de cualquier deterioro en el estado general del paciente
- d. Da como resultado una discapacidad o incapacidad persistente o significativa
- e. Es una anomalía congénita o un defecto de nacimiento
- f. Es médica mente significativo, es decir, definido como un evento que pone en peligro al paciente o puede requerir una intervención médica para prevenir uno de los desenlaces enumerados anteriormente

El término "que pone en riesgo la vida" se refiere a un evento en el que el paciente, en opinión del investigador que realiza el informe, estaba en riesgo inmediato de muerte en el momento del evento; no se refiere a un evento que hipotéticamente podría haber causado la muerte si fuera más severo. Se debe ejercer el juicio médico para decidir si un EA es serio en otras situaciones: EA importantes que no ponen en riesgo la vida de inmediato o no provocan la muerte u hospitalización, pero puede poner en peligro al paciente o puede requerir una intervención para evitar que uno de los otros desenlaces enumerados en las definiciones anteriores también se considere serio.

**EA de interés especial (AESI)** para tafasitamab/ placebo son: SLT, RRI y reacciones alérgicas al medicamento de estudio de grado  $\geq 3$ , CRS, segundas neoplasias malignas primarias, reactivación de la hepatitis B y leucoencefalopatía multifocal progresiva.

**EASI** para lenalidomida/ placebo: segundas neoplasias malignas primarias.

A diferencia de las evaluaciones de seguridad de rutina, los EAS y los AESI se monitorean de forma continua y tienen requisitos especiales de presentación de informes (véase la [Sección 14.2.4](#) a continuación).

Para cada EA, el/ la investigador/a debe determinar la causalidad (relación con tafasitamab/ placebo o lenalidomida/ placebo o con ambos o/y con R-CHOP) basándose en su experiencia clínica y en la información proporcionada en el IB. La relación causal de todos los EA con el medicamento del estudio o con R-CHOP se considerará sospechosa o no. Una sospecha de relación causal significa por lo menos una posibilidad razonable de que el evento esté causado por cualquiera de los medicamentos del estudio.

La información sobre las reacciones adversas al medicamento que ya se conocen sobre los medicamentos del estudio en investigación se puede encontrar en el IB o en el SmPC, o se comunicará en forma de Notificaciones al Investigador. Esta información se incluirá en el FCI del paciente y se debe analizar con el paciente durante el estudio, según sea necesario.

#### **14.2.4 Presentación de Informes de EA, EAS y AESI**

Todos los EA que se produzcan después de haber otorgado el consentimiento informado hasta el FdT o la EDT y durante por lo menos 90 días después de la última dosis de la medicación del estudio se registrarán en el FRCe y en la historia clínica del paciente si el investigador los considera o no relacionados con los medicamentos del estudio (tafasitamab/ placebo, lenalidomida/ placebo o R-CHOP). Todos los EA se deben registrar en términos del diagnóstico, si es posible.

Los EA que se produzcan después de la primera administración de cualquiera de los medicamentos del estudio se considerarán TEAE.

Los EAS y los AESI se deben registrar en los formularios de informe de EAS. Se instruye a los centros del estudio y a los investigadores para que informen los EAS y los AESI dentro de un plazo de 24 horas. NOTA: La presentación de los informes de seguimiento de EAS y/o AESI se deben cargar dentro de un plazo de 24 horas. La notificación de la información de los EAS/ AESI inicial o de seguimiento se transmitirá a la CRO y al patrocinador del estudio como se describe en el archivo del centro del investigador.

El patrocinador es responsable de la presentación de informes expedidos (incluidos SUSAR de 7 y 15 días) e informes periódicos (incluidos los informes actualizados de seguridad del desarrollo del medicamento [DSUR]) a las autoridades regulatorias, CEI/ CRI e investigadores según los

requisitos específicos del país.

Las RRI y las reacciones alérgicas a los medicamentos del estudio de grado 3 o superior, el CRS o el SLT, que son AESI en este estudio, se deben informar como diagnóstico junto con sus respectivos síntomas en un término del evento (por ejemplo, "RRI con síntomas de urticaria, escalofríos y fiebre" para la RRI; "SLT con síntoma de hiperuricemia" para el SLT).

#### **14.2.5 Embarazo**

Cualquier embarazo que se produzca durante la participación en el estudio se debe informar mediante el uso de un Formulario de Embarazo en Ensayo Clínico. Para garantizar la seguridad de la paciente, cada embarazo de una paciente del estudio o de la pareja de sexo femenino de un paciente del estudio también se debe informar dentro de las 24 horas posteriores a la toma de conocimiento de su ocurrencia a la CRO como se indica en el archivo del centro del investigador.

Las pacientes del estudio que queden embarazadas deben retirarse del período de tratamiento del estudio. Un embarazo recién diagnosticado en una paciente o en la pareja de un paciente del estudio que haya recibido cualquier medicamento del estudio no se considera un EAS a menos que cumpla con algún criterio de seriedad o se sospeche que el medicamento del estudio interactuó con un método anticonceptivo y provocó un embarazo.

Si el embarazo tiene consecuencias/ complicaciones clínicas en la madre o el niño, por ejemplo, si el niño nace con un defecto de nacimiento, esto se debe informar como un EAS de la madre o del niño, según corresponda.

Se debe hacer un seguimiento del embarazo para determinar el desenlace, incluida la interrupción espontánea o voluntaria, los detalles del nacimiento y la presencia o ausencia de defectos de nacimiento o anomalías congénitas o complicaciones maternas y neonatales. Todo lactante debe ser objeto de seguimiento durante 2 meses después del parto.

## **15 MANEJO DE DATOS Y GARANTÍA DE LA CALIDAD**

### **15.1 Llenado y Firma de los Formularios de Reporte de Caso**

En el caso de los FRCe, el personal capacitado del centro del ensayo clínico ingresará los datos brindando los motivos de los datos faltantes. Cualquier error se debe corregir dentro del sistema electrónico. La pista de auditoría registrará todos los cambios realizados, la fecha y hora de la corrección y la persona que corrige el error. El/ La investigador/a proporcionará su firma electrónica en el FRC.

### **15.2 Monitoreo Clínico**

El Patrocinador o su persona designada supervisarán estrechamente la realización del ensayo clínico en los centros del ensayo clínico para garantizar la calidad de los datos (recopilación de datos precisa y completa), la seguridad del paciente y la protección adecuada.

## 15.3 Auditoría e Inspección

De acuerdo con el Consejo Internacional de Armonización (ICH) E6 (R2), las buenas prácticas clínicas (BPC), el patrocinador o las autoridades regulatorias pueden auditar el centro de investigación. La Unidad de Garantía de la Calidad del patrocinador o de la CRO, independiente del Departamento de Investigación y Desarrollo Clínicos, es responsable de auditar el estudio.

El (Los) investigador(es) debe(n) aceptar que las autoridades regulatorias puedan realizar una inspección para verificar el cumplimiento de la realización del estudio con los requisitos regulatorios y las BPC.

## 15.4 Manejo de Datos Clínicos

El patrocinador o su persona designada serán responsables del procesamiento y control de la calidad de los datos. El manejo de los datos, incluido el control de la calidad de los datos, cumplirá con todos los lineamientos regulatorios correspondientes. Los términos de los EA y de las medicaciones concomitantes se codificarán utilizando los términos del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) y un diccionario de medicamentos validado.

## 15.5 Archivo

Toda la documentación del estudio en el centro del ensayo clínico y el centro del patrocinador se archivará de conformidad con ICH E6-GCP y los estándares de calidad y los SOP del patrocinador.

# 16 MÉTODOS ESTADÍSTICOS Y ANÁLISIS PLANIFICADO

Cualquier análisis de los datos realizado independientemente por el investigador se debe enviar al Patrocinador antes de cualquier publicación o presentación.

Los datos de todos los sitios y centros se combinarán en el análisis de eficacia y seguridad.

Los detalles de los análisis presentados en esta sección se proporcionarán en el SAP.

## 16.1 Puntos Temporales de Análisis

Los siguientes análisis están planificados previamente:

**Análisis de preinclusión de seguridad:** Se planifica un análisis de seguridad después del reclutamiento de aproximadamente 40 pacientes aleatorizados que hayan completado por lo menos un ciclo de tratamiento. Este análisis será revisado por el IDMC para monitorear la seguridad general. Véase la [Sección 8.1.1](#) para obtener más detalles.

**Análisis Interino:** Se planifica realizar un Análisis Interino después de que se observen aproximadamente 100 eventos de SLP según el investigador. Este análisis será revisado por el IDMC para evaluar la futilidad. Para más detalles consulte la [Sección 16.8](#).

**Análisis primario:** Si el estudio no se ha detenido por futilidad, se planifica el Análisis Primario después de que se observen aproximadamente 274 eventos de SLP según el investigador. El criterio de valoración primario y todos los criterios de valoración secundarios clave se probarán formalmente durante este análisis. Para obtener detalles sobre la estrategia de prueba, véase la [Sección 16.13](#).

**Análisis Final:** El Análisis Final se realizará aproximadamente 36 meses después de que el último paciente haya completado el período de tratamiento del estudio. Todos los Criterios de Valoración, incluida la SG, se analizarán durante este análisis.

Se pueden realizar análisis de seguimiento adicionales para los criterios de valoración de seguridad o de eficacia si es necesario o si lo solicitan las autoridades.

## 16.2 Poblaciones de Análisis

Las siguientes poblaciones de análisis se utilizarán para evaluar diferentes criterios de valoración:

**Conjunto de análisis completo (FAS):** El FAS incluirá a todos los pacientes que fueron aleatorizados a cualquiera de los brazos de tratamiento. De acuerdo con el principio por intención de tratar, los pacientes se analizarán de acuerdo con el tratamiento y los estratos a los que hayan sido asignados durante el procedimiento de aleatorización. El FAS será la población primaria para el análisis de criterios de valoración de eficacia.

**Conjunto por protocolo (PPS):** El PPS incluirá a todos los pacientes que recibieron por lo menos una dosis de tafasitamab o de lenalidomida y R-CHOP y que no tienen desviaciones mayores importantes al protocolo. Las desviaciones mayores al protocolo que llevarán a la exclusión del PPS se decidirán antes del cierre de la base de datos. Todas las desviaciones al protocolo o las afecciones que conducen a la exclusión del PPS se detallarán en las Especificaciones de Desviación al Protocolo y en el SAP. Los análisis de sensibilidad del criterio de valoración primario se realizarán utilizando el PPS en la(s) población(es).

**Conjunto de análisis de seguridad (SAF):** El SAF incluirá a todos los pacientes que recibieron por lo menos una dosis del tratamiento del estudio. Los pacientes se analizarán de acuerdo con el tratamiento del estudio que realmente recibieron, que se define como el tratamiento que recibió el paciente el primer día de tratamiento del estudio.

**Conjunto de análisis de PK (PKS):** El PKS incluirá a todos los pacientes tratados con tafasitamab con por lo menos una concentración sérica cuantificable de tafasitamab.

**Conjunto de análisis de inmunogenicidad (IAS):** El IAS incluirá a todos los pacientes en el FAS tratados con tafasitamab y que tengan por lo menos una evaluación de anticuerpos contra tafasitamab.

### **16.3 Aleatorización y Factores de Estratificación**

Se implementará una asignación de 1:1 al brazo de tafasitamab y lenalidomida además de R-CHOP en comparación con el brazo de placebo de tafasitamab y placebo de lenalidomida además de R-CHOP a través de una IRT. La asignación de los medicamentos se realizará por la IRT. Los pacientes se estratificarán según:

1. IPI: IPI 3 (pacientes > 60 años)/aaIPI 2 (pacientes ≤ 60 años) en comparación con IPI 4-5 (pacientes > 60 años)/aaIPI 3 (pacientes ≤ 60 años).
2. Regiones Geográficas: Europa, Estados Unidos, Canadá, Australia y Nueva Zelanda en comparación con Asia en comparación con el Resto del Mundo (3 grupos).

El tamaño de bloque y el algoritmo de permutación del bloque se especifican en un Plan de Aleatorización por separado.

### **16.4 Consideraciones Estadísticas Generales**

Se realizarán tabulaciones de estadísticas resumidas, presentaciones gráficas y análisis estadísticos utilizando el software SAS® versión 9.3 o superior.

El punto basal se define como la última observación antes de la administración de la primera dosis del medicamento del estudio. Este valor se utilizará para calcular el cambio de las evaluaciones basales.

Los resúmenes de las variables cuantitativas continuas incluirán el número de pacientes (N) (con valores no faltantes/ casos válidos), media, desviación estándar, mínimo, cuartil 25, mediana, cuartil 75 y máximo, excepto para las métricas de PK.

Para las concentraciones de PK, las estadísticas de resumen incluirán el número de pacientes (con concentración sérica cuantificable), media, desviación estándar, coeficiente de variación (CV), media geométrica, coeficiente de variación geométrico, mediana, mínimo y máximo.

Los resúmenes de las variables categóricas cualitativas incluirán la frecuencia y el porcentaje de pacientes/ ingresos en la categoría particular.

### **16.5 Disposición de los Pacientes**

Se proporcionará una tabla con la siguiente información:

1. Número de pacientes incluidos en cada conjunto de análisis.
2. Número de pacientes seleccionados, aleatorizados, que recibieron por lo menos una dosis del medicamento del estudio, discontinuaron el tratamiento en el primer ciclo

(es decir, 21 días), discontinuó el tratamiento durante los 6 ciclos de tratamiento, discontinuó de forma anticipada el ensayo y finalizó el seguimiento completo, incluida la última visita programada. Se proporcionarán los motivos del FdT y final del estudio.

3. Número de pacientes retirados del ensayo y el motivo del retiro.

## **16.6 Características Basales Demográficas y de la Enfermedad**

Las características demográficas y basales, tales como la edad, el género y la raza/ origen étnico, se resumirán por brazo de tratamiento.

Los antecedentes médicos se resumirán por recuentos y porcentajes utilizando la clasificación por órganos y sistemas (SOC) del MedDRA y las clasificaciones de los términos preferidos. Las medicaciones concomitantes se registrarán y codificarán utilizando el Diccionario de Medicamentos Mejorado de la OMS y se agruparán por las clases del Sistema de Clasificación de Química Terapéutica Anatómica (ATC). Las tabulaciones con recuentos/ porcentajes mostrarán la cantidad de medicaciones/ porcentaje utilizados en cada clase.

Las siguientes características basales de la enfermedad y los antecedentes médicos relacionados con el LDCBG se resumirán mostrando:

1. Duración de la enfermedad desde el diagnóstico inicial
2. IPI / aaIPI
3. Estadificación de Ann Arbor
4. Enfermedad voluminosa en comparación con enfermedad no voluminosa
5. COO
6. Subtipo del LDCBG (NOS en comparación con HGBL en comparación con otro)
7. Afectación extraganglionar sí o no
8. Número de sitios de afectación extraganglionar
9. Afectación de la médula ósea por PET sí o no
10. Afectación de la médula ósea por biopsia sí, no, no disponible
11. LDH por encima del LSN sí o no
12. Estado funcional del ECOG

## **16.7 Medicamento del Estudio, Tratamiento del Estudio, Medicaciones Concomitantes y Otros Tratamientos Contra el Linfoma**

### **16.7.1 Medicamento del Estudio y Tratamiento del Estudio**

**El medicamento del estudio** se refiere a cualquier dosis de tafasitamab/ placebo, lenalidomida/ placebo o R-CHOP con la que se trata al paciente durante el estudio.

**El tratamiento del estudio** se refiere a tafasitamab más lenalidomida además de R-CHOP o placebo de tafasitamab y placebo de lenalidomida además de R-CHOP.

La duración de la exposición al tratamiento del estudio y la dosis acumulada se resumirán por brazo de tratamiento. El número de pacientes con cambios/ interrupciones de la dosis se presentará por brazo de tratamiento, junto con los motivos del cambio/ interrupción de la dosis. Para los medicamentos de estudio específicos, por ejemplo tafasitamab/ placebo, lenalidomida/ placebo, rituximab se puede realizar un análisis similar por separado. El conjunto de seguridad se utilizará para las tablas y listados.

#### **16.7.2 Terapias Concomitantes**

Los corticosteroides administrados/ recibidos antes de la firma del FCI y las medicaciones concomitantes y las terapias no farmacológicas importantes recibidas de forma simultánea con el tratamiento del estudio se enumerarán y resumirán por el término del ATC, el término preferido y el brazo de tratamiento. Estos resúmenes incluirán las medicaciones que comiencen en o después del inicio del tratamiento del estudio o medicaciones que comiencen antes del inicio del tratamiento del estudio y continúen después del comienzo del tratamiento del estudio.

El conjunto de seguridad se utilizará para todas las tablas y listados de medicaciones concomitantes mencionados anteriormente.

#### **16.7.3 Tratamiento Nuevo Contra el Linfoma**

Las terapias nuevas contra el linfoma, incluidas las medicaciones de tratamiento sistémico (medicamentos que no pertenecen al estudio), la cirugía y la radioterapia, que se inicien después de la aleatorización, se enumerarán y resumirán por término de ATC, término preferido y brazo de tratamiento.

El conjunto de seguridad se utilizará para todas las tablas y listados de las medicaciones concomitantes mencionadas anteriormente.

### **16.8 Análisis Interino**

El IDMC llevará a cabo un análisis interino no vinculante para determinar la futilidad, una vez que se observen aproximadamente 100 eventos de SLP evaluados por el investigador. Un estadístico independiente generará los datos agregados de eficacia y seguridad para el IDMC que no se compartirán con el equipo de estudio. Los detalles se proporcionarán en el estatuto del IDMC.

En el momento del análisis interino, la estimación del índice de riesgos (HR) de la SLP entre el tratamiento experimental (tafasitamab y lenalidomida además de R-CHOP) en comparación con el tratamiento de control (placebo de tafasitamab y placebo de lenalidomida además de R-CHOP), junto con intervalos de confianza (IC) bilaterales del 95%, utilizando los mismos factores de estratificación que para la aleatorización se obtendrán utilizando un Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox estratificado con el tratamiento como predictor en el modelo. Los análisis se realizarán utilizando el FAS. El IDMC puede recomendar al patrocinador que detenga el estudio debido a falta de eficacia si el HR observado entre el brazo experimental y el brazo de control es superior a 1,0.

Se pueden realizar análisis adicionales para el análisis interino y se explicarán en el SAP.

No se presentará/publicará el resumen de los resultados del análisis interino ya que el patrocinador es ciego respecto de los resultados de este análisis. El resumen de los resultados del análisis primario se presentará según se requiera.

## **16.9 Determinación del Tamaño de la Muestra**

En este estudio se aleatorizarán aproximadamente 880 pacientes. Las consideraciones sobre el tamaño de la muestra se proporcionan en

la [Tabla 15](#) que figura a continuación para el criterio de valoración primario.

**Tabla 15: Descripción General de la Determinación del Tamaño de la Muestra para el Criterio de Valoración Primario**

Consideraciones sobre el Tamaño de la Muestra	Detalles	
Criterio de Valoración	SLP según el investigador	
HR verdadero asumido	0,7	
Tasas de HR en el Brazo de Control	Tiempo (meses)	Índice de Riesgo
	0 - 6	0,0256
	6 - 9	0,0447
	9 - 15	0,0166
	15 - 21	0,0101
	21 -	0,00713
Prueba	Prueba de rango logarítmico estratificada bilateral	
Nivel de significancia	bilateral del 5%	
Tasa supuesta de SLP a 3 años en el brazo de tratamiento en el brazo de comparación con el brazo de control	68% en comparación con 57%	
Tasas de Abandonos	15% anual	
Poder	83%	
Tasa de Enrolamiento Promedio	42 pacientes por mes	
Duración del Enrolamiento	21 meses	
Eventos de SLP-INV para el Análisis Primario	274	
Tamaño de la Muestra	880	
Tiempo esperado para el análisis primario de la FPFV	43 meses	
Análisis de Futilidad	Aproximadamente 100 eventos de SLP-INV	
Regla de Futilidad	Deténgase por Futilidad si se observa un HR > 1,00 (no vinculante)	
Característica Operativa de la Regla de Futilidad	Si el verdadero HR = 1, la probabilidad de que se alcance el límite de Futilidad es del 50%	
	Si el verdadero HR = 0,7, la probabilidad de que se alcance el límite de Futilidad es del 3,7%	

Tiempo previsto para el Análisis de Futilidad de la FPFV	18 meses desde la FPFV
Pacientes aleatorizados hasta el Análisis de Futilidad	726

Abreviaturas: HR = índice de riesgo; INV = investigador; FPFV = primera visita del primer paciente; SLP = supervivencia libre de progresión.

Las consideraciones sobre el Tamaño de la Muestra para los criterios de valoración secundarios clave se proporcionan en la [Tabla 16](#) y [17](#) que figuran a continuación:

**Tabla 16: Determinación del Tamaño de la Muestra para la SLE según el Investigador**

Consideraciones sobre el Tamaño de la Muestra	Detalles	
Criterio de Valoración	SLE según el investigador	
Tamaño de la Muestra	880	
HR Asumido	0,7	
Tasas de HR en el Brazo de Control	Tiempo (meses)	Tasa de Riesgo
	<b>0 - 6</b>	0,02844
	<b>6 - 9</b>	0,04968
	<b>9 - 15</b>	0,01848
	<b>15 - 21</b>	0,01128
	<b>21 -</b>	0,00792
Prueba	Prueba de rango logarítmico estratificada bilateral	
Nivel de significancia	bilateral al 5%	
Tasa supuesta de SLE a 3 años en el brazo de tratamiento en comparación con el brazo de control	65% en comparación con 54%	
Tasas de Abandonos	10% anual	
Tasa de Enrolamiento Promedio	42 pacientes por mes	
Duración del Enrolamiento	21 meses	
Eventos de SLE-INV esperados en el momento del Análisis Primario (43 meses desde la FPFV)	311	
Poder	88,2%	

Abreviaturas: SLE = supervivencia libre de eventos; FPFV = primera visita del primer paciente; HR = índice de riesgo; INV = investigador.

**Tabla 17: Determinación del Tamaño de la Muestra para la Supervivencia Global**

<b>Consideraciones sobre el Tamaño de la Muestra</b>	<b>Detalles</b>	
Criterio de Valoración	SG	
Tamaño de la Muestra	880	
HR Asumido	0,7/ 0,75	
Tasas del HR en el Brazo de Control	Tiempo (meses)	Tasa de Riesgo
	0 - 6	0,0213
	6 - 9	0,0373
	9 - 15	0,0139
	15 - 21	0,0085
	21 -	0,0059
Prueba	Prueba de rango logarítmico estratificada bilateral	
Nivel de significancia	bilateral al 5%	
Tasa de SG supuesta a 3 años en el brazo de tratamiento en comparación con el brazo de control	71% en comparación con 63% (HR = 0,75) 72% en comparación con 63% (HR = 0,7)	
Tasas de Abandonos	10% anual	
Tasa de Enrolamiento Promedio	42 pacientes por mes	
Duración del Enrolamiento	21 meses	
Eventos de SG esperados en el momento del Análisis Primario (43 meses desde la FPFV)	251 (HR = 0,75) 245 (HR = 0,7)	
Poder en el momento del Análisis Primario	53,8% (HR = 0,75) 72,8% (HR = 0,7)	
Eventos de SG esperados en el momento del Análisis Final	292 (HR = 0,75) 285 (HR = 0,7)	
Poder en el momento del Análisis Final	68,2% (HR = 0,75) 84,7% (HR = 0,7)	

Abreviaturas: FPFV = primera visita del primer paciente; HR = índice de riesgo; SG = supervivencia global.

## **16.10 Nivel de Significancia**

Las pruebas estadísticas utilizarán un nivel de significancia del 5% y será bilateral a menos que se indique lo contrario. Se informarán los IC del 95%.

## **16.11 Procedimientos para los Datos Faltantes, No Utilizados y Espurios**

No se imputarán los datos faltantes relativos a datos demográficos, características basales, antecedentes de la enfermedad y resultados de los cuestionarios sobre QoL.

No se imputarán los datos faltantes relativos a la respuesta de la enfermedad o la fecha de muerte pero se aplicarán las reglas de censura según se describe en la Sección 16.13.2.

Para otras variables, los detalles de las reglas de imputación de los valores faltantes, p. ej.: fechas parcialmente faltantes, se analizarán en el SAP.

## **16.12 Reglas para Excluir a los Pacientes del Análisis**

Todos los pacientes aleatorizados se incluirán en los análisis a menos que se especifique lo contrario. La decisión de excluir a cualquier paciente aleatorizado por una violación relevante al protocolo o por cualquier otro motivo se documentará adecuadamente junto con el fundamento. Si el paciente ha recibido algún IMP, se utilizarán todos los datos de seguridad disponibles.

En el informe del ensayo clínico se describirá cualquier desviación del análisis estadístico descripto en este protocolo y los motivos de las desviaciones enumeradas.

## **16.13 Análisis de Eficacia**

Todos los análisis de eficacia se realizarán para comparar el brazo experimental (tafasitamab + lenalidomida además de R-CHOP) en comparación con el brazo de control (placebo de tafasitamab + placebo de lenalidomida además de R-CHOP) en el FAS.

Para todos los análisis estratificados, la información de los estratos se basará en los datos obtenidos de la IRT que se utilizó para la aleatorización.

### **16.13.1 Estrategia de Prueba de los Criterios de Valoración Primario y Secundarios Clave**

El criterio de valoración primario de este estudio es la SLP según el investigador.

Los criterios de valoración secundarios clave son:

1. La SLE según lo evaluado por el investigador
2. La SG

Si se alcanza la significación estadística para el criterio de valoración primario, los criterios de valoración secundarios clave se probarán en el FAS de forma jerárquica en el orden mencionado anteriormente.

Durante el tiempo del análisis primario cuando se observan 274 eventos de SLP según el investigador, se espera observar 311 eventos de SLE y 245 eventos de SG.

Se realizará un análisis interino de la SG en el momento del análisis primario cuando se hayan observado 274 eventos de SLP según el investigador y al final del estudio se realizará un análisis final de la SG (definido en la [Sección 8.1.1](#)).

El análisis interino y final de la SG se realizarán solo si el criterio de valoración primario y el otro criterio de valoración secundario clave han superado el nivel de significación bilateral del 5%. Los métodos secuenciales de grupo que utilizan una función de gasto alfa con un límite de O'Brien-Fleming se utilizarán para controlar el error de tipo I en el nivel de 0,05.

Los detalles de las pruebas estadísticas para los criterios de valoración primario y secundarios clave se analizan a continuación.

### **16.13.2 Criterio de Valoración Primario**

Como se indicó anteriormente, el criterio de valoración primario de eficacia es la SLP definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de progresión o recaída de la enfermedad según la evaluación del investigador, utilizando los Criterios de Respuesta de Lugano de 2014 para los Linfomas Malignos ([Cheson et al. 2014; Apéndice F](#)), o muerte por cualquier causa, lo que se produzca antes.

En el caso de los pacientes que no han progresado, que no han presentado recaída o fallecido en la fecha límite de corte clínico para el análisis, la SLP se censurará en la fecha de la última evaluación adecuada de la enfermedad cuando se sepa que el paciente está libre de progresión. Si no se realizan evaluaciones del tumor después de la visita basal o si todos los resultados de la evaluación del tumor posteriores al punto basal tienen respuestas generales de "no evaluable", la SLP se censurará en la fecha de la aleatorización. Si el paciente inicia un NALT (medicación, radioterapia o cirugía), la fecha de censura es la fecha de la última evaluación adecuada de la enfermedad antes del inicio del NALT, o antes de la fecha límite de corte, lo que se produzca primero.

La fecha de la última evaluación adecuada de la enfermedad es la fecha de la última evaluación tumoral con respuesta global de RC, RP, EE. En este caso, se utiliza la última fecha de evaluación del tumor en esa evaluación.

Si la progresión de la enfermedad se documenta después de 2 o más evaluaciones tumorales faltantes o inadecuadas, entonces la fecha de SLP se censurará en la fecha de la última evaluación tumoral con respuesta global de RC, RP o EE.

Si se observa un evento de SLP después de una sola evaluación no adecuada o faltante de la enfermedad, se utilizará la fecha real del evento. En el SAP se proporcionarán los detalles de las definiciones de los intervalos de tiempo entre la fecha de la última evaluación adecuada de la enfermedad y un evento.

El análisis de sensibilidad se puede realizar utilizando reglas de censura alternativas.

El análisis primario del estudio probará la igualdad de las distribuciones de SLP en el brazo de tratamiento en comparación con el brazo de control:

$H_0: \text{SLP}_{\text{Brazo Experimental}} = \text{SLP}_{\text{Brazo de Control}}$  en comparación con  $H_A: \text{SLP}_{\text{Brazo Experimental}} \neq \text{SLP}_{\text{Brazo de Control}}$ .

Los detalles del análisis se mencionan en la [Sección 16.13.6](#) (Análisis del Tiempo hasta los Criterios de Valoración del Evento)

### 16.13.3 Criterios de Valoración Secundarios

En la [Tabla 18](#) y [Tabla 19](#) se presentan los criterios de valoración secundarios clave y otros criterios de valoración secundarios, respectivamente.

**Tabla 18: Criterios de Valoración Secundarios Clave**

Tipo de Criterio de Valoración	Criterio de Valoración	Definición	Tipo de Criterio de Valoración
Secundario Clave – 1	SLE-INV	<p>SLE-INV se define como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la primera aparición de progresión o recaída de la enfermedad según lo evaluado por el investigador utilizando los criterios de la clasificación de Lugano de 2014 para Linfomas Malignos (<a href="#">Cheson et al. 2014; Apéndice F</a>), inicio de un NALT (incluidos medicación, radiación o cirugía) o muerte por cualquier causa, lo que se produzca primero.</p> <p>Los pacientes que no tengan un registro de progresión o recaída de la enfermedad, el inicio de un tratamiento nuevo contra el LDCBG fuera del estudio o la muerte por cualquier causa serán censurados en la fecha de la última evaluación de la respuesta disponible, o en la fecha de la aleatorización si la evaluación posterior a la basal no está disponible.</p>	Tiempo hasta el Evento
Secundario Clave – 2	SG	<p>La SG se define como el período desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de muerte por cualquier causa. En el caso de los pacientes que no hayan fallecido en la fecha límite de corte para el análisis, la SG se censurará en la última fecha en que se sepa que los pacientes están vivos.</p>	Tiempo hasta el Evento

Abreviaturas: LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; SLE = supervivencia libre de eventos; INV = investigador; NALT = tratamiento nuevo contra el linfoma; SG = supervivencia global.

**Tabla 19: Otros Criterios de Valoración Secundarios**

Tipo de Criterio de Valoración	Criterio de Valoración	Definición	Tipo de Criterio de Valoración
Secundario – 1	Tasa de RC metabólica negativa en la PET en el FdT por el BIRC	La tasa de RC metabólica negativa en la PET se define como la proporción de pacientes que alcanzaron una RC metabólica negativa en la PET según los criterios de Lugano de 2014 basados en las PET/ TC realizadas al final del tratamiento por el BIRC.	Binario
Secundario – 2	Tasa de RC metabólica negativa en la PET en el FdT por el INV	La tasa de RC metabólica negativa en la PET se define como la proporción de pacientes que alcanzaron una RC metabólica negativa en la PET según los criterios de Lugano de 2014 basados en las PET/ TC realizadas al final del tratamiento por el investigador.	Binario
Secundario - 3	SLP a los 3 años	Tasa de SLP calculada mediante el método de Kaplan-Meier a los 36 meses después de la aleatorización.  Para este criterio de valoración, se considerará la respuesta tumoral según el investigador.	KM basado en Binario
Secundario - 4	SLE a los 3 años según el INV	Tasa de SLE calculada mediante el método de Kaplan-Meier a los 36 meses después de la aleatorización.  Para este criterio de valoración, se considerará la respuesta tumoral según el investigador.	KM basado en Binario
Secundario - 5	SG a los 3 años	Tasa de SG calculada mediante el método de Kaplan-Meier a los 36 meses después de la aleatorización.	KM basado en Binario
Secundario - 6	TRG según el INV en el FdT	La TRG se define como la proporción de pacientes con RC o RP según los criterios de Lugano de 2014 basados en la evaluación al final del tratamiento por parte del investigador.	Binario
Secundario - 7	DoCR según el INV	La duración de la RC se define como el tiempo desde la fecha de la primera aparición de una RC documentada, hasta la fecha de progresión, recaída, o muerte por cualquier causa, lo que se produzca primero para el subgrupo de pacientes con una BOR de CR.  En el caso de los pacientes que logran una RC pero que no han progresado, recaído, o fallecido, la DoCR se censurará en la fecha de	Tiempo hasta el Evento

		<p>la última evaluación del tumor cuando se sepa que el paciente está libre de progresión.</p> <p>Para este criterio de valoración, se considerará la respuesta tumoral según el investigador.</p>	
Secundario - 8	TTNT	<p>El TTNT se define como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta el inicio de la próxima terapia contra el linfoma (por cualquier motivo, incluida la progresión de la enfermedad, la toxicidad del tratamiento y la preferencia del paciente) o la muerte por cualquier causa, lo que se produzca primero.</p> <p>Los pacientes sin institución documentada de una terapia antineoplásica nueva o fallecimiento hasta la fecha límite de corte serán censurados en la fecha del último contacto antes de la fecha límite de corte.</p>	Tiempo hasta el Evento
Secundario - 9	Tasa de recaída del SNC a los 2 años	Tasa de recaída a 2 años con afectación del SNC según evaluada por el investigador.	KM basado en Binario
Secundario - 10	QLQ-C30 de la EORTC	<p>Tiempo hasta el deterioro en el funcionamiento físico y la fatiga del QLQ-C30 de la EORTC.</p> <p>Para el funcionamiento físico y la fatiga del QLQ-C30 de la EORTC, el deterioro clínicamente significativo se define como una disminución y aumento <math>\geq 10</math> puntos, respectivamente, desde el valor basal (<a href="#">Osoba et al. 1998; Cocks et al., 2012</a>).</p> <p>Los pacientes que no presenten deterioro en la fecha límite de corte clínico serán censurados en la última evaluación del QLQ-C30 de la EORTC disponible.</p> <p>Proporción de pacientes en cada brazo que lograron una mejoría clínicamente significativa en el funcionamiento físico y la fatiga del QLQ-C30 de la EORTC en cualquier momento del estudio.</p> <p>Para el funcionamiento físico y la fatiga del QLQ-C30 de la EORTC, la mejoría clínicamente significativa se define como un aumento <math>\geq 7</math> puntos y una disminución <math>\geq 9</math></p>	<p>Tiempo hasta el Criterio de Valoración del Evento</p> <p>Criterio de Valoración Binario</p>

		puntos, respectivamente, desde el valor basal ( <a href="#">Cocks et al., 2012</a> ).	
		Comparación de los síntomas relacionados con el tratamiento del QLQ-C30 de la EORTC entre los 2 brazos de tratamiento.	Continuo
Secundario - 11	FACT-Lym	Tiempo hasta el deterioro.  Para el FACT-Lym LymS, el deterioro clínicamente significativo se define como una disminución $\geq 3$ puntos desde el valor basal ( <a href="#">Carter et al., 2008; Hlubocky et al., 2013</a> ).  Los pacientes que no presenten aparición de deterioro en la fecha límite de corte clínico serán censurados en la última evaluación del FACT-Lym disponible.	Tiempo hasta el Evento
		Proporción de pacientes en cada brazo que lograron una mejoría clínicamente significativa en cualquier momento durante el estudio.  Para el FACT-Lym LymS, la mejoría clínicamente significativa se define como un aumento $\geq 3$ puntos desde el punto basal ( <a href="#">Carter et al., 2008; Hlubocky et al., 2013</a> ).	Binario
		Comparación de los síntomas relacionados con el tratamiento con el FACT-Lym entre los 2 brazos de tratamiento.	

Abreviaturas: BIRC = comité de revisión enmascarado independiente; BOR = mejor respuesta global; SNC = sistema nervios central; RC = respuesta completa; TC = tomografía computada; FdT = final del tratamiento; LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; DoCR = durabilidad de la respuesta completa; SLE = supervivencia libre de eventos; EORTC = Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer; FdT = final del tratamiento; FACT-Lym = evaluación funcional de la terapia contra el cáncer para pacientes con linfoma; INV = investigador; KM = Kaplan-Meier; ; LymS = subescala del linfoma; SG = supervivencia global; PET = tomografía por emisión de positrones; SLP = supervivencia libre de progresión; TTNT = tiempo hasta el próximo tratamiento contra el linfoma.

#### 16.13.4 Criterios de Valoración Exploratorios

En la [Tabla 20](#) se presenta una descripción general de los criterios de valoración exploratorios.

**Tabla 20: Descripción General de los Criterios de Valoración Exploratorios**

Criterios de Valoración Exploratorios	Definición/Análisis
Análisis Exploratorio de Biomarcadores para los siguientes biomarcadores:  a. Recuento de células B, T, y NK- en sangre periférica b. Inmunofenotipificación de células sanguíneas periféricas	Se realizarán análisis exploratorios de biomarcadores. Los análisis evaluarán la farmacodinamia, el valor pronóstico y/o predictivo de los biomarcadores candidato. Se explorará la asociación entre los biomarcadores candidato con medidas

<ul style="list-style-type: none"> <li>c. Recuento de células inmunes en el tejido tumoral</li> <li>d. Perfil de expresión génica en el tejido tumoral</li> <li>e. Expresión semicuantitativa de CD19 y CD20 en células tumorales</li> <li>f. Mutaciones genéticas y subtipos genéticos del LDCBG</li> <li>g. Estado de la MRD mediante la evaluación del ADNtc libre de células durante el estudio</li> </ul>	seleccionadas de eficacia y seguridad, con tratamiento e independientemente del tratamiento.
SLP-BIRC	La SLP según sea determinada por el BIRC, definida como el tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la primera aparición de progresión o recaída de la enfermedad según la evaluación del BIRC utilizando los criterios de la clasificación de Lugano de 2014 para los Linfomas Malignos ( <a href="#">Cheson et al., 2014</a> ; <a href="#">Apéndice F</a> ), o muerte por cualquier causa, lo que se produzca antes.
SLE-BIRC	La SLE-BIRC se define como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la primera aparición de progresión o recaída de la enfermedad según lo evaluado por el BIRC utilizando los criterios de la clasificación de Lugano de 2014 para Linfomas Malignos ( <a href="#">Cheson et al., 2014</a> ; <a href="#">Apéndice F</a> ), inicio de un NALT (incluidos medicación, radiación o cirugía) o muerte por cualquier causa, lo que se produzca primero.  Los pacientes que no tengan un registro de progresión o recaída de la enfermedad, el inicio de un tratamiento nuevo contra el LDCBG fuera del estudio o la muerte por cualquier causa serán censurados en la fecha de la última evaluación adecuada del tumor, o en la fecha de aleatorización si no se dispone de una evaluación después de la basal.
EQ-5D-5L	En el EQ-5D-5L hay 2 componentes: un perfil del estado de salud de 5 elementos que evalúa la movilidad, el cuidado personal, las actividades habituales, el dolor o el malestar y la ansiedad o la depresión, y una escala análoga visual que

	mide el estado general de salud (véase el <a href="#">Apéndice H</a> ). Los sistemas de ponderación publicados permiten la creación de una puntuación única compuesta del estado de salud del paciente.
--	---

Abreviaturas: BIRC = Comité de revisión independiente enmascarado; ADNtc = ADN tumoral circulante; LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; SLE = supervivencia libre de eventos; FdT = final del tratamiento; MRD = enfermedad mínima residual; SLP = supervivencia libre de progresión.

### **16.13.5 Análisis de Subgrupos para los Criterios de Valoración de Eficacia**

Se realizará un Análisis de Subgrupos para los siguientes criterios de valoración para los siguientes subgrupos ([Tabla 21](#)).

**Tabla 21: Descripción General del Análisis de Subgrupos de los Criterios de Valoración de Eficacia**

Criterios de Valoración	Subgrupos Preseleccionados
1. SLP-INV 2. SLE-INV 3. SG	1. Subtipo de COO: a. Basado en el algoritmo IHC/ Hans (GCB en comparación con No GCB) b. Basado en GEP (GCB en comparación con ABC en comparación con no clasificable) 2. Subtipos histológicos (LDCBG NOS en comparación con HGBL en comparación con otros subtipos). 4. Tipo de producto de rituximab. 5. Edad (< 65 años en comparación con ≥ 65 años). 6. Sexo (masculino en comparación con femenino). 7. Raza. 8. Etnicidad. 9. Factor de estratificación IPI 3/ aaIPI 2 en comparación con IPI 4 - 5/ aaIPI. 10. Región geográfica del factor de estratificación (Europa, Estados Unidos, Canadá, Australia y Nueva Zelanda en comparación con Asia o en comparación con el Resto del Mundo [3 grupos]). 

Abreviaturas: aaIPI = índice de pronóstico internacional ajustado por la edad; ABC = célula B activada; COO = celda de origen; LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; SLE = supervivencia libre de eventos; GCB = tipo de célula B del centro germinal; HGBL = linfoma de doble o triple impacto; IHC = inmunohistoquímica; INV = investigador; IPI = índice de pronóstico internacional; NOS = no especificado de otro modo; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión.

Para el análisis de subgrupos, el análisis del criterio de valoración se repetirá dentro de los subgrupos, seguido de un modelo que también incluye la interacción del tratamiento por subgrupo.

### **16.13.6 Análisis del Tiempo hasta los Criterios de Valoración del Evento**

#### **16.13.6.1 Análisis Principal**

Se realizarán los siguientes análisis para todos los criterios de valoración de tiempo transcurrido hasta el evento:

1. La comparación de tratamientos se realizará mediante una prueba de rango logarítmico estratificado bilateral a nivel de 0,05 para los criterios de valoración primario y secundarios clave.
2. Se utilizará el método de Kaplan-Meier para estimar la distribución de la SLP para cada brazo de tratamiento. Se presentará la mediana (si se alcanza) junto con los IC bilaterales del 95%. Además, se presentarán las tasas de la SLP a los 6, 12, 18, 24, 36 y 48 meses, junto con los correspondientes IC bilaterales del 95% para las estimaciones.
3. Las estimaciones del efecto del tratamiento se expresarán como HR mediante el uso de un análisis de riesgos proporcionales de Cox estratificado, incluidos los IC del 95%.
4. Se presentará el número y el porcentaje de pacientes con eventos y censuras junto con los motivos de la censura.
5. Para investigar la suposición de riesgos proporcionales, se aplicará una prueba de la bondad del ajuste basada en los residuos de Schoenfeld (Kleinbaum & Klein, 2012), y los residuos de Schoenfeld se muestran en una gráfica. Si la prueba revela una desviación significativa de la suposición de riesgos proporcionales, se aplicará una prueba de rango logarítmico ponderada además de la prueba de rango logarítmico, y se estimará un HR promedio (Mukhopadhyay et al., 2020).
6. Para evaluar el impacto de las terapias subsiguientes en la SG, se resumirán en forma descriptiva los tipos de terapias subsiguientes por grupo de tratamiento. Si hubieran diferencias sustanciales, se realizará un análisis subgrupal de SG por tipo de terapia subsiguiente. En el SAP se proporcionarán los detalles.

#### **16.13.6.2 Análisis de Respaldo y de Sensibilidad del Criterio de Valoración Primario y Secundario Clave de Eficacia**

Se realizarán los siguientes análisis de respaldo y de sensibilidad para los criterios de valoración primario y secundarios clave:

1. Una prueba de rango logarítmico no estratificada en el FAS para los criterios de valoración primario y secundario clave.
2. Análisis de la SLP con censura al inicio de la terapia contra el linfoma no especificada por el protocolo para evaluar la posible confusión de las estimaciones del efecto del tratamiento por la terapia posterior.
3. El Análisis Principal se realizará en el PPS.
4. El HR no ajustado junto con su IC del 95% se estimará mediante el uso del modelo de riesgos proporcionales de Cox no estratificado.

#### **16.13.7 Análisis de los Criterios de Valoración Binarios**

##### **16.13.7.1 Análisis Principal**

Se realizarán los siguientes análisis para todos los criterios de valoración Binarios:

1. La comparación de tratamientos se realizará utilizando una prueba de Cochran Mantel Haenszel bilateral al nivel de 0,05.

2. Las estimaciones del efecto del tratamiento se expresarán como cocientes de probabilidades utilizando un modelo de regresión logística estratificado, incluidos los IC del 95%.
3. Se informará el riesgo relativo en cada brazo junto con los IC del 95%.

#### **16.13.8 Análisis del Criterio de Valoración Binario basado en Kaplan-Meier**

Se realizarán los siguientes análisis para todos los criterios de valoración Binarios basados en Kaplan-Meier:

1. Se presentarán las estimaciones de KM del criterio de valoración junto con sus IC del 95% según el método de Greenwood.
2. La diferencia del criterio de valoración entre los 2 grupos de tratamiento se probará mediante una prueba z con los errores estándar para las estimaciones de KM calculadas mediante el método de Greenwood.

#### **16.13.9 Análisis de los Criterios de Valoración Continuos**

Para los criterios de valoración continuos se realizarán los siguientes análisis:

1. Las estadísticas de resumen descriptivas y el cambio desde el valor basal se calcularán por brazo de tratamiento en cada evaluación.
2. Se utilizarán modelos de efectos mixtos de medidas repetidas para comparar los criterios de valoración continuos con el paso del tiempo entre los 2 brazos de tratamiento.

#### **16.14 Análisis de Farmacocinética**

Uno de los objetivos secundarios será investigar el perfil de PK de tafasitamab utilizando el PKS. Los parámetros de farmacocinética de tafasitamab se resumirán utilizando estadísticas descriptivas (tales como n, media, media geométrica, desviación estándar, CV, mediana, mínimo y máximo). La media de las concentraciones (en escala original y logarítmica lineal) de tafasitamab se visualizará en figuras.

Además, se realizará un análisis de PK poblacional de tafasitamab. El metanálisis planificado incluirá datos de PK del MOR208C310 y otros ensayos clínicos con tafasitamab. El análisis proporcionará una comprensión de la PK poblacional de tafasitamab y determinará la influencia de factores intrínsecos y extrínsecos que pueden influenciar la variabilidad PK. Por lo tanto, se investigará el impacto de las diferentes covariables categóricas o continuas, tales como, entre otras, la edad, el género, la raza, el origen étnico, el nivel de función hepática o renal y la presencia de anticuerpos contra el medicamento en los valores derivados del modelo PK poblacional para depuración y volumen de distribución. Los detalles del análisis de PK poblacional previsto se describirán en un protocolo de PK poblacional por separado y los resultados se describirán en un informe del estudio de PK poblacional por separado.

Se realizarán análisis de exposición-respuesta (ER) para eficacia y seguridad en función de parámetros individuales derivados del modelo PK poblacional y criterios de valoración de la eficacia relevantes así como parámetros de seguridad. Además, se explorará la influencia de las covariables (p. ej.: edad, género, peso corporal, raza y origen étnico) sobre la relación ER. Se describirán más detalles sobre los análisis planificados en un plan de análisis de exposición-eficacia y exposición-seguridad y los resultados se expondrán en un informe por separado.

## **16.15 Análisis de Inmunogenicidad**

Uno de los objetivos secundarios será evaluar y caracterizar la potencial inmunogenicidad de tafasitamab en el IAS. El análisis mostrará tanto el número absoluto como el porcentaje de pacientes con anticuerpos contra tafasitamab. Se tabularán los resultados de las determinaciones semicuantitativas del título de anticuerpos contra tafasitamab de las muestras positivas confirmadas. Las muestras positivas confirmadas se pueden evaluar en un ensayo de anticuerpos neutralizantes.

## **16.16 Análisis de Seguridad**

Todos los análisis de esta sección se realizarán en el SAF.

Todos los términos textuales de los EA que se produzcan con el primer tratamiento del estudio o después del mismo se asignarán a los términos del tesoro del MedDRA, y la severidad de los EA se clasificará en grados de acuerdo con la versión 5.0 o superior de los CTCAE del NCI.

Los siguientes criterios de valoración de seguridad se resumirán y compararán entre los 2 brazos de tratamiento:

1. El perfil de seguridad basado en la incidencia, la naturaleza y la severidad de los EA emergentes del tratamiento.
2. Incidencia, naturaleza y severidad de los AESI.
3. Número y porcentaje de discontinuación, reducción o interrupción de la dosis del medicamento del estudio debido a EA.
4. Intensidades de dosis del medicamento del estudio:
  - a. La intensidad de la dosis es la relación entre las dosis totales reales y las dosis totales planificadas, ajustando la reducción de la dosis pero sin ajustar por el retraso de la dosis o la discontinuación del medicamento.
5. La incidencia, la naturaleza y la severidad de los eventos de neutropenia (incluida la neutropenia febril).
6. La incidencia, la naturaleza y la severidad de los eventos de neuropatía periférica.
7. La incidencia, la naturaleza y la severidad de los eventos de toxicidad hepática (incluida la sospecha de lesión hepática inducida por medicamentos).
8. La incidencia, la naturaleza y la severidad de los eventos infecciosos (incluida la transmisión de agentes infecciosos) y el uso correspondiente de agentes antiinfecciosos profilácticos.
9. El perfil de seguridad en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática.

10. Los cambios relevantes de laboratorio, los signos vitales y los ECG con respecto a los valores basales.

En el caso de los pacientes que firmaron el FCI pero que no recibieron el tratamiento del estudio por algún motivo, solo se enumerarán los EAS.

También se incluirá cualquier EA, EAS, o AESI que se considere relacionado con el medicamento del estudio y que se informe en el FRCe después del período de seguimiento de Seguridad (90 días después de la última dosis de la medicación del estudio).

#### **16.16.1 Análisis de Eventos Adversos**

No se realizarán pruebas estadísticas formales.

**Fecha de Finalización de la Fase de Tratamiento:** La Fecha más temprana del FdT + 90 días después de la última dosis de la medicación del estudio, la fecha de muerte o la fecha de corte de los datos en el caso de los pacientes que todavía reciben el tratamiento del estudio en el momento del corte de los datos.

**Fase de Tratamiento:** La Fase de Tratamiento comienza en la fecha de la primera administración del medicamento del estudio hasta el final de la Fecha de la Fase de Tratamiento. A menos que se indique lo contrario, todos los análisis realizados en este SAP incluirán eventos y evaluaciones que se produzcan durante la Fase de Tratamiento.

**Antes del Tratamiento:** Cualquier evento/ evaluación que se produzca antes de la fecha de la primera administración del tratamiento del estudio.

**Seguimiento:** Cualquier evento/ evaluación que se produzca después del final de la fecha de la fase de tratamiento.

**TEAE:** Los TEAE se definen como aquellos EA que comienzan o empeoran en severidad en o después de la primera administración del tratamiento del estudio Fecha/ Hora y en o antes del final de la fecha/ hora de la fase de tratamiento (es decir, durante la fase de tratamiento). Cualquier EA que se produzca más de 90 días después de la última dosis de la medicación del estudio con una causalidad de relacionada también se considerará emergente del tratamiento. Si falta la fecha de FdT, cualquier EA que se produzca después de la fecha de inicio del tratamiento se considerará emergente del tratamiento.

Para cada brazo de tratamiento, los datos de los EA se informarán para la "fase de tratamiento" y la "fase de seguimiento".

Los EA se codificarán de acuerdo con la SOC y los términos preferidos del MedDRA. La incidencia y la frecuencia de todos los EA se resumirán por la SOC, el término preferido, la relación con el tratamiento, la severidad y la seriedad.

Se informará un resumen de los EA para las siguientes categorías:

1. Todos los EA, EAET.
2. Todos los EA relacionados con el tratamiento.
3. Los EAS.
4. Los EA por grado de toxicidad.
5. Los EA por severidad.
6. Los EA por desenlace.
7. Los EA que llevan a la modificación del tratamiento del estudio/ del medicamento.
8. Los EA que conducen a la discontinuación del tratamiento o del medicamento del estudio.
9. Los EA mortales.
10. Las muertes.

En el SAP se analizará un plan detallado de presentación de informes de EA.

El patrocinador describirá los AESI en el SAP, además de los informados como EAS. Las tabulaciones de los AESI serán análogas a la tabulación de los TEAE.

#### **16.16.2 Consideraciones Generales para los Datos de Laboratorio, de los Signos Vitales y de los ECG**

Además de la evaluación del investigador de normal o anormal, el patrocinador evaluará internamente cada resultado de laboratorio clínico, resultado de los signos vitales y resultado de los ECG para determinar si refleja una *nueva anomalía*, y para los datos numéricos, si refleja un *empeoramiento significativo* desde el punto basal o un *resultado atípico* o un *valor extremo*. Estos términos se definen para los resultados de laboratorio clínico, los resultados de los signos vitales y los resultados de los ECG de la siguiente manera:

1. Una nueva anomalía será cualquier resultado anormal posterior al punto basal para un paciente cuyo punto basal se encuentre dentro de los límites normales.
2. Un empeoramiento significativo será cualquier resultado numérico de laboratorio clínico, resultado de los signos vitales o medición del intervalo del ECG que represente un cambio desde el valor basal en  $\geq 25\%$  del valor basal, en la dirección que se aleja de lo normal (es decir, en la dirección que es clínicamente significativo).
3. Un resultado atípico para cualquier resultado numérico de laboratorio, resultado de los signos vitales o medición de intervalo del ECG será cualquier cambio posterior a la administración desde el valor basal que cumpla con cualquiera de los siguientes criterios:  
 $< \text{Percentil } 25 - 1,5 * (\text{rango intercuartílico})$  O  
 $> \text{Percentil } 75 + 1,5 * (\text{rango intercuartílico})$
4. Un valor extremo para cualquier resultado numérico de laboratorio, resultado de los signos vitales o medición del intervalo del ECG será cualquier cambio posterior a la administración desde el valor basal que cumpla con cualquiera de los siguientes criterios:  
 $< \text{Percentil } 25 - 3 * (\text{rango intercuartílico})$  O  
 $> \text{Percentil } 75 + 3 * (\text{rango intercuartílico})$

Los pacientes que demuestren resultados anormales nuevos serán anotados en listados de datos y revisados por el patrocinador. Todos los resultados que muestren un empeoramiento significativo se anotarán en los listados de datos y serán revisados por el patrocinador. Los resultados atípicos o los valores extremos se identificarán y revisarán en el contexto de otros resultados anormales del paciente.

Los cambios posteriores a la administración desde el punto basal se resumirán por media, desviación estándar, mínimo y máximo en cada punto temporal y para cada tratamiento. Se generarán gráficos y tablas de cambios de todos los cambios posteriores a la administración desde el punto basal para cada grupo de tratamiento en comparación con el tiempo y se examinarán las tendencias y los cambios individuales relativamente grandes desde el punto basal.

### **16.16.3 Evaluación de Laboratorio Clínico**

Los valores absolutos de laboratorio y el cambio desde el punto basal se resumirán por visita.

#### **16.16.3.1 Signos Vitales**

Para cada variable de los signos vitales y cada punto temporal, los siguientes criterios de valoración de seguridad se resumirán por recuentos y porcentajes por grupo de tratamiento:

1. La aparición de uno o más cambios desde el punto basal, en cada punto temporal posterior a la administración, mayor que una magnitud especificada previamente (20 mm Hg para la presión arterial sistólica, 10 mm Hg para la presión arterial diastólica, 20 latidos por minuto para la frecuencia cardíaca, 1,5 °C para la temperatura corporal).
2. La aparición de valores posteriores a la administración fuera de los límites normales.

#### **16.16.3.2 Electrocardiogramas**

Para cada variable de los ECG y cada punto temporal, se resumirán los siguientes criterios de valoración de seguridad por recuentos y porcentajes por grupo de tratamiento o grupo de dosis:

1. La aparición de uno o más cambios desde el punto basal en el intervalo PR, en cada punto temporal posterior a la administración, dentro de los incrementos especificados previamente de 10 ms (< 10, 10 a 20 y > 20 ms) y 25 ms (< 25, 25 a 50 y > 50 ms).
2. La aparición de uno o más cambios desde el punto basal en el intervalo QTc, QRS y RR en cada punto temporal posterior a la administración dentro de los siguientes incrementos especificados previamente de 30 a 60 ms, e incrementos > 60 ms para el intervalo QT corregido (QTc).

#### **Análisis específicos del QTc:**

Se emplearán dos fórmulas de corrección para analizar los datos del QTc en un intento de reducir el sesgo resultante de la corrección excesiva o insuficiente:

$$\text{Bazett: QTcB} = \text{QT}/\sqrt{\text{RR}} \quad \text{Fridericia: QTcF} = \text{QT}^{3/2}/\sqrt{\text{RR}}$$

## 17 REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS ESPECIALES

### 17.1 Consideraciones Regulatorias y Éticas

Este ensayo fue diseñado y se implementará, ejecutará e informará de acuerdo con los Lineamientos Tripartitos Armonizados del ICH para las BPC (ICH-BPC), con las regulaciones locales aplicables y con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

Antes de comenzar este ensayo, el protocolo del ensayo clínico se enviará al CEI/ CRI y/o las autoridades regulatorias (de conformidad con las regulaciones locales) para su evaluación. El ensayo no comenzará antes de que el CEI/ CRI y/o las autoridades regulatorias hayan otorgado su aprobación por escrito o una opinión favorable según sea necesario. Para los requisitos de informes regulatorios de la UE, el primer acto de reclutamiento se define como la fecha de activación de primer centro. Cualquier enmienda al protocolo requerirá la aprobación por parte del CEI/ CRI y/o la autoridad regulatoria según sea necesario antes de la implementación, excepto para los cambios necesarios para eliminar un peligro inmediato para los pacientes.

### 17.2 Responsabilidades del Investigador

#### 17.2.1 Responsabilidades Generales

Antes de iniciar el ensayo, el investigador/ institución se debe asegurar de obtener la aprobación/ opinión favorable por parte del CEI/ CRI para el protocolo, el FCI escrito, las actualizaciones del formulario de consentimiento, los procedimientos de reclutamiento de pacientes (por ejemplo, anuncios) y cualquier otra información escrita que se proporcione a los pacientes. Antes del inicio del estudio, el/ la investigador/a debe firmar una página de firmas del protocolo confirmando su acuerdo para realizar el estudio de conformidad con el protocolo, las ICH-BPC, las regulaciones locales aplicables y los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.

Cada investigador/a es responsable de supervisar la realización del estudio en su centro. Los investigadores deben aplicar la debida diligencia para evitar desviaciones al protocolo. Si el (los) investigador(es) considera(n) que es necesaria una enmienda al protocolo para mejorar la realización del estudio, dicha enmienda debe ser acordada por el patrocinador y aprobada por el CEI/ CRI y/o las autoridades regulatorias según se requiera antes de la implementación. A pesar de la necesidad de aprobar las enmiendas al protocolo, se espera que el investigador tome cualquier acción inmediata necesaria para la seguridad de cualquier paciente incluido en este ensayo, incluso si esta acción representa una desviación al protocolo. En tales casos, el patrocinador debe ser notificado de esta acción, así como el CEI/ CRI y/o las autoridades regulatorias según sea necesario.

#### 17.2.2 Consentimiento Informado del Paciente

El/ Los investigador(es) o su(s) representante(s) es (son) responsable(s) de explicar la naturaleza

del estudio al (a los) paciente(s) y de responder todas las preguntas relacionadas con el estudio. Se debe informar a los pacientes que su participación es voluntaria. Los pacientes o su representante legalmente autorizado deberán firmar el FCI antes de que se realice cualquiera de los procedimientos específicos del estudio. El FCI original se debe conservar como parte de los registros del estudio en el centro y se debe proporcionar una copia al paciente o a su representante legalmente autorizado. Los pacientes deben volver a otorgar el consentimiento de la versión más actual del (de los) FCI durante su participación en el estudio. El proceso de obtención del consentimiento informado se debe documentar en los documentos fuente del paciente.

#### **17.2.3 Acceso Directo a los Datos/ Documentos Fuente**

El (Los) investigador(es) tiene(n) que dar acceso a todos los datos y registros relevantes a los monitores, auditores, otros agentes designados del patrocinador, el CEI/ CRI y las autoridades regulatorias, según sea necesario. La información médica personal siempre se tratará de forma confidencial. Si una autoridad regulatoria solicita una inspección de un centro clínico, el investigador debe informar al patrocinador de inmediato que se ha realizado esta solicitud.

#### **17.2.4 Confidencialidad con Respecto a los Pacientes del Ensayo Clínico**

El patrocinador asignará a los pacientes un identificador único. El investigador se debe asegurar de que cualquier dato del paciente que se transfiera al patrocinador contenga únicamente el identificador; no se deben transferir los nombres de los pacientes o cualquier información que haga que el paciente sea identificable.

#### **17.2.5 Divulgación de Información Financiera**

Los investigadores y sub-investigadores proporcionarán al patrocinador información financiera suficiente y precisa, según se solicite, para que el patrocinador pueda presentar una certificación financiera completa y precisa o declaraciones de divulgación a las autoridades regulatorias correspondientes. Los investigadores y sub-investigadores son responsables de proporcionar información sobre los intereses financieros durante el transcurso del estudio y durante 1 año después de la finalización del estudio.

### **18 PUBLICACIÓN DEL PROTOCOLO DEL ENSAYO Y DE LOS RESULTADOS**

La información sobre el protocolo se publicará en una base de datos de acceso público, tales como clinicaltrials.gov y/o el Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea (UE). Además, los resultados de este ensayo se enviarán para su publicación y/o se publicarán en una base de datos de acceso público de conformidad con las regulaciones locales.

No se presentará/publicará el resumen de los resultados del análisis interino ya que el patrocinador es ciego respecto de los resultados de este análisis. El resumen de los resultados del análisis primario se presentará según se requiera.

## 19 POLÍTICA DE PUBLICACIÓN

Cualquier presentación o publicación de los datos de este ensayo será una publicación conjunta del (de los) investigador(es)/ personal del centro del ensayo apropiado y el personal apropiado del patrocinador. La autoría seguirá los Requisitos Uniformes del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas para los Manuscritos Enviados a Revistas Biomédicas y se definirá antes de la primera publicación. En el caso de los estudios multicéntricos, es obligatorio que la primera publicación se base en datos de todos los centros, y que los datos sean analizados y enviados según lo estipulado en el protocolo por un estadístico asignado por el patrocinador.

Por lo tanto, ningún investigador o institución puede publicar ningún resultado del ensayo realizado en su centro, antes de que se realice una primera publicación multicéntrica que cubra los datos de todos los centros. Los autores tienen la responsabilidad final de la decisión de enviar su manuscrito y se les dará pleno acceso a los datos resultantes del ensayo.

El investigador coordinador y/o los autores coordinarán cualquier publicación prevista de los resultados del ensayo con el patrocinador, para permitirle al patrocinador garantizar que los resultados se presenten de manera responsable y coherente.

El patrocinador se reserva el derecho de revisar todos los manuscritos y resúmenes por lo menos 60 días antes de su envío para su publicación o presentación. Esto no tiene la intención de restringir u obstaculizar la publicación o presentación, sino que permite al patrocinador proteger la confidencialidad de la información y proporcionar comentarios que pueden no estar disponibles todavía para el investigador.

A solicitud del patrocinador, se eliminará cualquier información confidencial (que no sean los resultados del ensayo) y todos los comentarios razonables realizados por el patrocinador se incorporarán antes de la presentación para su publicación o presentación. En el caso raro de que dicha publicación afecte la presentación de patentes de cualquier invención sobre la que el patrocinador tenga derechos, el patrocinador tiene el derecho de solicitar un retraso adicional a la publicación propuesta de no más de 90 días para permitir que el patrocinador proteja sus derechos de propiedad intelectual.

El patrocinador puede utilizar los resultados del ensayo para fines de registro, publicación e información nacionales e internacionales para los profesionales médicos. Si es necesario, se notificará a las autoridades los nombres, direcciones, calificaciones y grado de participación de los investigadores.

## 20 REFERENCIAS

- Awan FT, Lapalombella R, Trotta R, et al. CD19 targeting of chronic lymphocytic leukemia with a novel Fc-domain–engineered monoclonal antibody. *Blood*. 2010;115(6):1204-13.
- Boltežar L, Prevodnik VK, Perme MP, et al. Comparison of the algorithms classifying the ABC and GCB subtypes in diffuse large B-cell lymphoma. *Oncol Lett*. 2018;15(5):6903-12.
- Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res*. 1971;31(11):1860-1.
- Carter GC, Liepa AM, Zimmermann AH, Morschhauser F. Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma (FACT-LYM) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood*. 2008;112 (11):2376.
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-86.
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
- Choi CH, Park YH, Lim JH, et al. Prognostic implication of semi-quantitative immunohistochemical assessment of CD20 expression in diffuse large B-cell lymphoma. *J Pathol Transl Med*. 2016;50(2):96-103.
- Cockcroft DW and Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
- Cocks K, King MT, Velikova G, et al. Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *Eur J Cancer*. 2012;48(11):1713-21.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP Chemotherapy plus RITUXIMAB compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235-42.
- Coiffier B. State-of-the-art therapeutics: diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:6387–93.
- Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP

chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Blood. 2010;116(12):2040-45.

Crump M, Leppä S, Fayad L, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of enzastaurin versus placebo in patients achieving remission after first-line therapy for high-risk diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2016;34(21):2484-92.

Davies AJ, Caddy J, Maisham T, et al. A Prospective randomised trial of targeted therapy for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) based upon real-time gene expression profiling: The Remodl-B Study of the UK NCRI and SAKK lymphoma groups (ISRCTN51837425). Blood 2015;126(23):812.

Davies A, Cummin TE, Barrans S, et al. Gene-expression profiling of bortezomib added to standard chemoimmunotherapy for diffuse large B-cell lymphoma (REMoDL-B): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(5):649-62.

Duell J, Maddocks, KJ, Gonzalez-Barca E, et al. Subgroup analyses from L-MIND, a phase II study of tafasitamab (MOR208) combined with lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting, Orlando, USA. December 7, 2019: Publication no 1582; Session 626.

EuroQoL Group. EuroQoL-a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy. 1990;16:199-208.

Feugier P, Van Hoof A, Solal-Celigny P, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 2005;23:4117-26.

Flowers CR, Sinha R, Vose JM. Improving outcomes for patients with diffuse large B-cell lymphoma. CA Cancer J Clin. 2010;60(6):393-408.

Gault MH, Longerich LL, Harnett JD, et al. Predicting glomerular function from adjusted serum creatinine. Nephron. 1992;62(3):249-56.

Gribben JG, Fowler N, Morschhauser F. Mechanisms of action of lenalidomide in B-cell non-Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2015;33(25):2803-11.

Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2006;24:3121-7.

Hammer O. CD19 as an attractive target for antibody-based therapy. MAbs. 2012;4(5):571-7.

Hlubocky FJ, Webster K, Beaumont J, et al. A preliminary study of a health related quality of life assessment symptoms in advanced lymphoma: the National Comprehensive Cancer

Network-Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Symptom Index. Leuk Lymphoma. 2013;54(9):1942-6.

International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Eng J Med. 1993;329(14):987-94.

Johnson NA, Boyle M, Bashashati A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: reduced CD20 expression is associated with an inferior survival. Blood. 2009;113(16):3773-80.

Jurczak W, Zinzani PL, Gaidano G, et al. Phase IIa study of the CD19 antibody MOR208 in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Annal Oncol. 2018;29(5): 1266–72.

Jurczak W, Zinzani PL, Hess G, et al. A Phase IIa, open-label, multicenter study of single-agent tafasitamab (MOR208), an Fc-optimized anti-CD19 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Long-term follow-up, final analysis. Blood.2019; 134 (Supplement-1):4078.

Kleinbaum DG and Klein M. "Evaluating the proportional hazards assumption." *Survival analysis*. Springer, New York, NY. 2012;161-200.

Kotla V, Goel S, Nischal S, et al. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. J Hematol Oncol. 2009;12(2):36.

Kurtz DM, Scherer F, Jin MC, et al. Circulating tumor DNA measurements as early outcome predictors in diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol. 2018;36:2845-53.

Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. N Engl J Med. 2008;359(22):2313-23.

Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds Meeting. J Clin Oncol. 1989;7(11):1630-6.

Miller TP, Dahlberg S, Cassady R, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade Non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1998;339:21-6.

MONJUVI® (tafasitamab-cxix) for injection, for intravenous use. Highlights of prescribing information. Initial U.S. approval: 2020.

[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/761163s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761163s000lbl.pdf)

Mougiakakos D, Voelkl S, Bach C, et al. Mechanistic characterization of tafasitamab-mediated antibody-dependent cellular phagocytosis alone or in combination with lenalidomide. Blood. 2019;134(Supplement1):4064.

Mukhopadhyay P, Huang W, Metcalfe P, et al. Statistical and practical considerations in designing of immuno-oncology trials. *J Biopharm Stat.* 2020;1-17.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-Cell Lymphomas. 2021. <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines>.

Nowakowski GS, LaPlant B, Haberman TM, et al. Lenalidomide can be safely combined with R-CHOP (R2CHOP) in the initial chemotherapy for aggressive B-cell lymphomas: phase I study. *Leukemia.* 2011;25:1877-81.

Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: A phase II study. *J Clin Oncol.* 2015;33:251-7.

Nowakowski GS, Blum KA, Kahl BS. Beyond RCHOP: A blueprint for diffuse large B-cell lymphoma research. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108:12.

Nowakowski GS, Hong F, Scott DW et al. Addition of lenalidomide to R-CHOP (R2CHOP) improves outcomes in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): first report of ECOG-ACRIN1412 a randomized phase 2 US intergroup study of R2CHOP vs R-CHOP. *Hematological Oncol.* 2019;37(S2):37-8.

Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44.

Patra M, Augsberger C, Ginzel C, et al. Combination of tafasitamab (MOR208) and lenalidomide enhances tumor cell death of B-cell lymphoma in vitro. *EHA 2020, abstract EP1343,* 2020b.

Quintanilla-Martinez L. The 2016 updated WHO classification of lymphoid neoplasias. *Hematological Oncol.* 2017;35(S1):37-45. <https://doi.org/10.1002/hon.2399>.

Roschewski M, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Circulating tumour DNA and CT monitoring in patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: a correlative biomarker study. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):541-9.

Salles G, Duell J, Gonzalez Barca et al. Primary analysis of the single arm phase II study of MOR208 plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND). *Hematol Oncol.* 2019;37(S2):173-4.

Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E, et al. A prospective phase II multicentre study of tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):870-2.

Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1396-407.

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The updated WHO classification of hematological malignancies. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-2390.

Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol.* 2017;35:2473-81.

Tokunaga T, Tomita A, Sugimoto K, et al. De novo diffuse large B-cell lymphoma with a CD20 immunohistochemistry-positive and flow cytometry-negative phenotype: molecular mechanisms and correlation with rituximab sensitivity. *Cancer Sci.* 2014;105(1):35-43.

Vaidya R and Witzig TE. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era. *Ann Oncol.* 2014;25(11):2124-33.

Vitolo U, Chiappella A, Franceschetti S, et al. Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):730-7.

Vitolo U, Trněný M, Belada D, et al. Obinutuzumab or rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(31):3529-37.

Vitolo U, Witzig TE, Gascoyne RD, et al. ROBUST: First report of phase III randomized study of lenalidomide/R-CHOP (R2-CHOP) vs placebo/R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol.* 2019;37(52):36-7.

Witzig TE, Tobinai K, Rigacci L, et al. Adjuvant everolimus in high-risk diffuse large B-cell lymphoma: final results from the PILLAR-2 randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2018;1(3):707-14.

Woyach JA, Awan F, Flinn IW, et al. A phase 1 trial of the Fc-engineered CD19 antibody XmAb5574 (MOR00208) demonstrates safety and preliminary efficacy in relapsed CLL. *Blood.* 2014;124(24):3553-60.

Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1285-95.

## 21 APÉNDICES

### 21.1 Apéndice A: Cálculo de la Depuración de Creatinina Mediante el Uso de la Fórmula de Cockcroft-Gault

**Depuración de Creatinina Calculada (CrCl) (calculada mediante el uso de la fórmula de Cockcroft-Gault) ([Gault et al., 1992](#))**

CrCl (hombres) = (140 – Edad) × peso Corporal Magro [kilogramos]

Cr en Suero (mg/dl) × 72

CrCl (mujeres) = 0,85 × (140 - Edad) × Peso Corporal Magro [kilogramos]

Cr en Suero (mg/dl) × 72

## **21.2 Apéndice B (Solo Aplicable en los EE. UU.): Definición de Métodos Anticonceptivos Altamente Eficaces, Efectivos e Inaceptables y Abstinencia Verdadera**

Métodos anticonceptivos **altamente eficaces**: Dispositivo intrauterino, métodos hormonales (píldoras anticonceptivas, parches hormonales, inyecciones, anillos vaginales o implantes), ligadura de trompas, vasectomía de la pareja.

Abstinencia verdadera:

La abstinencia verdadera es parte del estilo de vida preferido y habitual del paciente. La abstinencia periódica (por ejemplo, métodos del calendario, ovulación, sintotérmicos, posovulación), la declaración de abstinencia durante la exposición al producto en investigación y el coito interrumpido no son métodos anticonceptivos aceptables.

**Métodos anticonceptivos efectivos adicionales**: condón masculino de látex o sintético, diafragma, capuchón cervical.

Los **métodos anticonceptivos inaceptables** son las "minipíldoras" de progesterona sola, el DIU con Progesterona T, los condones femeninos, la planificación familiar natural (método del ritmo) o la lactancia materna, la conciencia sobre la fertilidad, el coito interrumpido y el escudo cervical (Un escudo cervical no se debe confundir con un capuchón cervical, que es un método anticonceptivo eficaz)

## 21.3 Apéndice C: Mujeres con capacidad de concebir<sup>1</sup>

Nota: Aplicable en todos los países excepto en los EE. UU.:

Criterios para evaluar si una mujer no tiene capacidad de concebir (se debe cumplir por lo menos 1 criterio):

1. Edad de 50+ años y amenorrea natural durante más de 1 año (La amenorrea que se produjo como consecuencia de la terapia citostática o durante el período de lactancia no excluye la posibilidad de que la paciente sea fértil).
2. Fallo ovárico prematuro que fue confirmado por un ginecólogo.
3. Salpingooforectomía bilateral o histerectomía como parte de los antecedentes médicos.
4. Genotipo XY, síndrome de Turner, agenesia uterina.

Aplicable en los EE. UU.: Criterios para evaluar si una mujer no tiene capacidad de concebir (cualquiera de los siguientes):

1. Mujeres que han estado en menopausia natural durante por lo menos 24 meses consecutivos.
2. Mujeres que han tenido una histerectomía y/u ooforectomía bilateral.
3. Mujeres que no han comenzado a menstruar.

<sup>1</sup>Este término se utiliza como sinónimo de "mujeres con capacidad de concebir" o "mujeres que pueden quedar embarazadas".

## 21.4 Apéndice D: Índice de Pronóstico Internacional y Clasificación de Estadificación de Ann Arbor

### Pacientes con Índice de Pronóstico Internacional > 60 años

<b>Factores de Riesgo</b>	
Estadio III o IV de Ann Arbor	
Edad > 60 años	
LDH elevada	
Estado funcional del ECOG ≥ 2	
Afectación extraganglionar ≥ 2	
<b>Grupo de riesgo del IPI</b>	<b>Número de Factores de Riesgo del IPI</b>
Bajo	0 o 1
Bajo - intermedio	2
Alto - intermedio	3
Alto	4 o 5

Abreviaturas: ECOG = Grupo de Oncología Cooperativo del Este; IPI = Índice de pronóstico internacional; LDH = lactato deshidrogenasa.

### Pacientes con Índice de Pronóstico Internacional Ajustado por la Edad ≤ 60 años

<b>Factores de Riesgo</b>	
Estadio III o IV de Ann Arbor	
LDH elevada	
Estado funcional del ECOG ≥ 2	
<b>Grupo de Riesgo del IPI</b>	<b>Número de Factores de Riesgo del aaIPI</b>
Bajo	0
Bajo - intermedio	1
Alto – intermedio	2
Alto	3

Abreviaturas: aaIPI = índice de pronóstico internacional ajustado por la edad; ECOG = Grupo de Oncología Cooperativo del Este; IPI = Índice de Pronóstico Internacional; LDH = lactato deshidrogenasa.

### Clasificación de Ann Arbor para la Estadificación del Linfoma de Hodgkin y no Hodgkin

Estadio I	Afectación de una sola región ganglionar (I) o de un solo órgano o sitio extralinfático (IE). <sup>a</sup>
Estadio II	Afectación de dos o más regiones de ganglios linfáticos o estructuras linfáticas del mismo lado del diafragma solo (II) o con afectación de un órgano o tejido extralinfático contiguo limitado (IIE).
Estadio III	Afectación de las regiones de los ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma (III) que pueden incluir el bazo (IIIS) o un órgano o sitio extralinfático limitado y contiguo (IIIE), o ambos (IIIES).

Estadio IV	Focos difusos o diseminados de afectación de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos, con o sin afectación linfática asociada.
------------	--

<sup>a</sup>La designación "E" en general se refiere a una **extensión contigua extraganglionar** (es decir, enfermedad extraganglionar proximal o contigua) que se puede incluir dentro de un campo de irradiación apropiado para la enfermedad ganglionar de la misma extensión anatómica. Un solo sitio extralinfático como **único sitio de enfermedad** se debe clasificar como EI, en lugar de Estadio IV.

Todos los casos se subclasifican para indicar la ausencia (A) o la presencia (B) de los **síntomas sistémicos** ("B") de fiebre inexplicable significativa ( $> 38^\circ \text{ C}$ ;  $> 100,4^\circ \text{ F}$ ), sudores nocturnos o pérdida de peso inexplicable superior al 10% del peso corporal durante los 6 meses previos al diagnóstico.

El estadio clínico se refiere a la extensión de la enfermedad determinada por las pruebas de diagnóstico después de una única biopsia de diagnóstico. Si se obtiene una segunda biopsia de cualquier tipo, incluso si es negativa, se utiliza el término de estadio patológico.

Adaptado de [Carbone et al., 1971](#) y [Lister et al., 1989](#).

## 21.5 Apéndice E: Escala del Estado Funcional del ECOG

Grado	Descripción
0	Totalmente activo, capaz de llevar a cabo todas las funciones previas a la enfermedad sin restricciones
1	Restringido en las actividades físicamente extenuantes pero ambulatorio y capaz de realizar trabajos de naturaleza liviana o sedentaria, por ejemplo, tareas domésticas ligeras o trabajos de oficina
2	Ambulatorio y capaz de realizar todos los cuidados personales pero incapaz de realizar ninguna actividad laboral. Arriba y alrededor de > 50% de las horas de vigilia
3	Capaz de un cuidado personal limitado, confinado a una cama o silla > 50% de las horas de vigilia
4	Completamente discapacitado. No puede llevar a cabo ningún cuidado personal. Totalmente confinado a la cama o silla
5	Muerto

## **21.6 Apéndice F: Criterios de Respuesta de Lugano para el Linfoma Maligno (Cheson et al., 2014)**

### **Lesiones Objetivo y No Objetivo**

Se deben identificar hasta 6 de los ganglios objetivo más grandes, masas ganglionares u otras lesiones linfomatosas que se puedan medir en 2 diámetros de diferentes regiones corporales representativas de la carga de la enfermedad general del paciente e incluir la enfermedad mediastínica y retroperitoneal, si está involucrada. En el punto basal, un ganglio mensurable debe tener más de 15 mm de diámetro más largo (LDi). La enfermedad extraganglionar mensurable se puede incluir en las 6 lesiones medidas representativas. En el punto basal, las lesiones extraganglionares mensurables deben ser mayores de 10 mm de LDi.

A todas las demás lesiones (incluida la enfermedad ganglionar, extraganglionar y evaluable) se les debe realizar el seguimiento como enfermedad no medida como lesiones no objetivo (por ejemplo, cutáneas, gastrointestinales, bazo, hígado, riñones, derrames pleurales o pericárdicos, ascitis, huesos, médula ósea).

### **Lesiones Divididas y Lesiones Confluentes**

Las lesiones se pueden dividir o volver confluentes con el paso del tiempo. En el caso de las lesiones divididas, el producto individual de los diámetros perpendiculares (PPD) de los ganglios se deben sumar para representar los PPD de la lesión dividida; este PPD se agrega a la suma de los PPD de las lesiones restantes para medir la respuesta. Si se produce un crecimiento posterior de cualquiera o todos estos ganglios discretos, se utiliza el nadir de cada ganglio individual para determinar la progresión. En el caso de las lesiones confluentes, el PPD de la masa confluente se debe comparar con la suma de los PPD de los ganglios individuales, con un aumento de más del 50% en los PPD de la masa confluente en comparación con la suma de los ganglios individuales necesarios para indicar enfermedad progresiva. El LDi y el diámetro más pequeño (SDi) ya no son necesarios para determinar la progresión.

**Apéndice F. Criterios Revisados para la Evaluación de la Respuesta**

<b>Respuesta</b>	<b>Imágenes</b>	<b>Ganglios linfáticos y sitios extra linfáticos</b>	<b>Lesiones no objetivo</b>	<b>Hígado y bazo</b>	<b>Médula ósea</b>	<b>Lesión nueva</b>
<b>RC</b>	PET	Puntuación de 1, 2, o 3 <sup>a</sup> con o sin masa residual en 5PS <sup>b</sup>	No aplica	No aplica	No hay evidencia de enfermedad ávida de FDG en la médula	Ninguna
	TC	Los ganglios/ masas ganglionares objetivo deben retroceder a $\leq 1,5$ cm en el LDi  Sin sitio extra linfático de enfermedad	Ausente	Regresa a la normalidad	Normal por morfología; si es intermedio, IHC negativa	Ninguna
<b>RP</b>	PET	Puntuación 4 o 5 <sup>b</sup> con captación reducida en comparación con la(s) masa(s) basal(es) y residual(es) de cualquier tamaño  Mientras tanto, estos hallazgos sugieren una enfermedad que responde  En el FdT, estos hallazgos indican enfermedad residual	No aplica	No aplica	Captación residual mayor que la captación en médula ósea normal pero reducida en comparación con el valor basal (se permite captación difusa compatible con cambios reactivos de la quimioterapia). Si hay cambios focales persistentes en la médula ósea en el contexto de una respuesta ganglionar, se debe considerar la posibilidad de realizar una evaluación adicional con IRM o biopsia o una exploración de intervalo	Ninguna
	TC	$\geq 50\%$ de disminución en SPD de hasta 6 ganglios mensurables objetivo y sitios extraganglionares.  Cuando una lesión es demasiado pequeña para medirla en la TC, asigne 5 mm x 5 mm como valor predeterminado  Cuando ya no está visible, 0 x 0 mm  Para un ganglio $> 5$ mm x 5 mm, pero más pequeño de lo normal, use la medición real para el cálculo	Anormal/normal, retroceso, pero sin aumento	El bazo debe haber retrocedido $> 50\%$ en longitud más allá de lo normal	No aplica	Ninguna

<b>EE</b>	PET	Puntuación 4 o 5 <sup>b</sup> sin cambios significativos en la captación de FDG desde el punto basal en el período intermedio o de FdT	No aplica	No aplica	Sin cambios desde el punto basal	Ninguna
	TC	< 50% de disminución desde el inicio en el SPD de hasta 6 ganglios mensurables dominantes y sitios extraganglionares; no se cumplen los criterios de progresión de la enfermedad	Sin aumento consistente con la progresión	Sin aumento consistente con la progresión	No aplica	Ninguna
<b>EP</b>	PET	Puntuación 4 o 5 <sup>b</sup> con un aumento en la intensidad de la captación desde el punto basal y/o Nuevos focos ávidos de FDG compatibles con linfoma en la evaluación interina o al final del tratamiento	No aplica	No aplica	Focos ávidos de FDG nuevos o recurrentes	Nuevos focos ávidos de FDG compatibles con linfoma en lugar de otra etiología (por ejemplo, infección, inflamación); si no está seguro de la etiología de nuevas lesiones, se puede considerar una biopsia o una exploración de intervalo
	TC	Un ganglio/ lesión individual debe ser anormal con: LDi > 1,5 cm y aumento ≥ 50% desde el nadir de PPD y Un aumento en LDi o SDi desde el nadir 0,5 cm para lesiones ≤ 2 cm  1,0 cm para las lesiones > 2 cm  En el contexto de la esplenomegalia (> 13 cm), la longitud esplénica debe aumentar en > 50% de la extensión de su aumento previo más allá del punto basal (por ejemplo, un bazo de 15 cm debe aumentar a > 16 cm). Si no hay esplenomegalia previa, debe aumentar por lo	Progresión nueva o clara de lesiones no objetivo pre-existentes	Esplenomegalia nueva o recurrente	Afectación nueva o recurrente	Recrecimiento de lesiones previamente resueltas  Un ganglio nuevo > 1,5 cm en cualquier eje  Un sitio extraganglionar nuevo > 1,0 cm en cualquier eje; si < 1,0 cm en cualquier eje, su presencia debe ser inequívoca y debe ser atribuible al linfoma  Enfermedad evaluable de cualquier tamaño atribuible inequívocamente

		menos 2 cm desde el punto basal				al linfoma
--	--	---------------------------------	--	--	--	------------

Abreviaturas: RC = respuesta completa; TC = tomografía computada; FdT = final del tratamiento; FDG = fluorodesoxiglucosa; IHC = inmunohistoquímica; LDi = diámetro transversal más largo de una lesión; IRM = imagen por resonancia magnética; PET = tomografía por emisión de positrones; EP = enfermedad progresiva; PPD = producto cruzado de LDi y diámetro perpendicular; RP = respuesta parcial; 5PS = escala de 5 puntos; EE = enfermedad estable; SDi = eje más corto perpendicular al LDi; SPD = suma del producto de los diámetros perpendiculares para múltiples lesiones.

<sup>a</sup>Una puntuación de 3 en muchos pacientes indica un buen pronóstico con el tratamiento estándar, especialmente si se realiza en el momento de una exploración interina. Sin embargo, en los ensayos que involucran PET en los que se investiga la desescalada, puede ser preferible considerar una puntuación de 3 como una respuesta inadecuada (para evitar un tratamiento insuficiente). Lesiones dominantes medidas: hasta 6 de los ganglios dominantes más grandes, masas ganglionares y lesiones extraganglionares seleccionadas para ser claramente mensurables en 2 diámetros. Los ganglios deben ser preferiblemente de regiones dispares del cuerpo y deben incluir, cuando sea aplicable, áreas mediastínicas y retroperitoneales. Las lesiones no ganglionares incluyen las de órganos sólidos (por ejemplo, hígado, bazo, riñones, pulmones), afectación GI, lesiones cutáneas o las que se observan a la palpación. Lesiones no medidas: cualquier enfermedad no seleccionada como medida; la enfermedad dominante y la enfermedad verdaderamente evaluable se deben considerar no medidas. Estos sitios incluyen todos los ganglios, masas ganglionares y sitios extraganglionares no seleccionados como dominantes o mensurables o que no cumplen con los requisitos de mensurabilidad pero que aún se consideran anormales, así como una enfermedad verdaderamente evaluable, que es cualquier sitio de sospecha de enfermedad que sería difícil de seguir cuantitativamente con la medición, incluidos derrames pleurales, ascitis, lesiones óseas, enfermedad leptomeníngea, masas abdominales y otras lesiones que no se pueden confirmar y seguir mediante imágenes. En el anillo de Waldeyer o en sitios extraganglionares (por ejemplo, tracto GI, hígado, médula ósea), la captación de FDG puede ser mayor que en el mediastino con una respuesta metabólica completa, pero no debe ser mayor que la captación fisiológica normal circundante (por ejemplo, con activación de la médula como consecuencia de la quimioterapia o de factores de crecimiento mieloide).

<sup>b</sup>PET 5PS: 1 = sin captación por encima de la base; 2 = captación  $\leq$  mediastino; 3 = captación  $>$  mediastino pero  $\leq$  hígado; 4 = captación moderada  $>$  hígado; 5 = captación marcadamente más alta que el hígado y/o lesiones nuevas; X = nuevas áreas de captación que es poco probable que estén relacionadas con el linfoma.

## 21.7 Apéndice G: EORTC-QLQ

El cuestionario QLQ-C30 de la EORTC se utilizará como una medida de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL). El QLQ-C30 se compone de escalas de varios elementos y medidas de un solo elemento. Estos incluyen 5 escalas funcionales (física, de función, emocional, cognitiva y social), 3 escalas de síntomas (fatiga, náuseas/ vómitos y dolor), 1 escala de estado general de salud/QoL y 6 elementos únicos (disnea, insomnio, pérdida del apetito, estreñimiento, diarrea y dificultades financieras). Cada una de las escalas de varios elementos incluye un conjunto diferente de elementos; ningún elemento aparece en más de una escala.

El QLQ-C30 emplea un período de recuerdo de una semana para los todos los elementos y una escala de 4 puntos para los elementos y escalas de síntomas y funcionales con las categorías de respuesta de "Para nada", "Un poco", "Bastante", y "Mucho". Los 2 elementos que evalúan el estado de salud general o QoL utilizan una escala de 7 puntos que oscila entre 1 ("Muy malo") y 7 ("Excelente").

Todas estas escalas y mediciones de un solo elemento oscilan en un puntaje de 0-100. Una puntuación alta en la escala representa un nivel de respuesta más alto. Por lo tanto, una puntuación alta para una escala funcional representa un nivel alto o saludable de funcionamiento, una puntuación alta para el estado general de salud o QoL representa una QoL alta o buena, pero una puntuación alta para una escala de síntomas o un elemento de síntomas representa un alto nivel de sintomatología o problemas.

**EORTC QLQ-C30 (Versión 3)**

Estamos interesados en conocer algunas cosas sobre usted y su salud. Por favor, responda a todas las preguntas personalmente, rodeando con un círculo el número que mejor se aplique a su caso. No hay respuestas "correctas" o "incorrectas". La información que nos proporcione será estrictamente confidencial.

Por favor, ponga sus iniciales:

Su fecha de nacimiento (dia, mes, año):

Fecha de hoy (dia, mes, año):

31	1	2	3	4
	1	2	3	4
	1	2	3	4
	1	2	3	4
	1	2	3	4

1. ¿Tiene alguna dificultad para hacer actividades que requieran un esfuerzo importante, como llevar una bolsa de compra pesada o una maleta?
2. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo largo?
3. ¿Tiene alguna dificultad para dar un paseo corto fuera de casa?
4. ¿Tiene que permanecer en la cama o sentado/a en una silla durante el dia?
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, bañarse o ir al baño?

Para nada	Un poco	Bastante	Mucho
--------------	------------	----------	-------

**Durante la semana pasada:**

Para nada	Un poco	Bastante	Mucho
--------------	------------	----------	-------

6. ¿Ha tenido alguna dificultad para hacer su trabajo u otras actividades cotidianas?
7. ¿Ha tenido alguna dificultad para realizar sus aficiones o pasatiempos?
8. ¿Tuvo asfixia?
9. ¿Ha tenido dolor?
10. ¿Necesitó parar para descansar?
11. ¿Ha tenido dificultades para dormir?
12. ¿Se ha sentido débil?
13. ¿Le ha faltado el apetito?
14. ¿Ha tenido náuseas?

Por favor, continúe en la página siguiente

**Durante la semana pasada:**

	Para nada	Un poco	Bastante	Mucho
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4
16. ¿Ha estado estreñido/a?	1	2	3	4
17. ¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
18. ¿Estuvo cansado/a?	1	2	3	4
19. ¿Interfirió algún dolor en sus actividades diarias?	1	2	3	4
20. ¿Ha tenido dificultad en concentrarse en cosas como leer el periódico o ver la televisión?	1	2	3	4
21. ¿Se sintió nervioso/a?	1	2	3	4
22. ¿Se sintió preocupado/a?	1	2	3	4
23. ¿Se sintió irritable?	1	2	3	4
24. ¿Se sintió deprimido/a?	1	2	3	4
25. ¿Ha tenido dificultades para recordar cosas?	1	2	3	4
26. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en su vida familiar?	1	2	3	4
27. ¿Ha interferido su estado físico o el tratamiento médico en sus actividades sociales?	1	2	3	4
28. ¿Le han causado problemas económicos su estado físico o el tratamiento médico?	1	2	3	4

**Por favor, en las siguientes preguntas, ponga un círculo en el número del 1 al 7 que mejor se aplique a usted**

29. ¿Cómo valoraría su salud general durante la semana pasada?

1	2	3	4	5	6	7
Pésima						Excelente

30. ¿Cómo valoraría su calidad de vida en general durante la semana pasada?

1	2	3	4	5	6	7
Pésima						Excelente

## 21.8 Apéndice H: Cuestionario EuroQoL de 5 Dimensiones, Versión de Cinco Niveles (EQ-5D-5L)

	
EQ-5D-5L Digital Self-Complete Tablet	
Spanish (Colombia)	
<b>Cuestionario de salud</b>	
<b>Versión en español para Colombia</b>	
<b>(Spanish version for Colombia)</b>	
Por favor toque UNA casilla, la que mejor describe su salud HOY.	
<b>MOVILIDAD</b>	
No tengo problemas para caminar	<input type="checkbox"/>
Tengo problemas leves para caminar	<input type="checkbox"/>
Tengo problemas moderados para caminar	<input type="checkbox"/>
Tengo problemas graves para caminar	<input type="checkbox"/>
Soy incapaz de caminar	<input type="checkbox"/>
<b>CUIDADO PERSONAL</b>	
No tengo problemas para bañarme o vestirme	<input type="checkbox"/>
Tengo problemas leves para bañarme o vestirme	<input type="checkbox"/>
Tengo problemas moderados para bañarme o vestirme	<input type="checkbox"/>
Tengo problemas graves para bañarme o vestirme	<input type="checkbox"/>
Soy incapaz de bañarme o vestirme	<input type="checkbox"/>
<b>ACTIVIDADES COTIDIANAS</b> (ejemplo: Trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades de recreación)	
No tengo problemas para hacer mis actividades cotidianas	<input type="checkbox"/>
Tengo problemas leves para hacer mis actividades cotidianas	<input type="checkbox"/>
Tengo problemas moderados para hacer mis actividades cotidianas	<input type="checkbox"/>
Tengo problemas graves para hacer mis actividades cotidianas	<input type="checkbox"/>
Soy incapaz de hacer mis actividades cotidianas	<input type="checkbox"/>
<b>DOLOR / MALESTAR</b>	
No tengo dolor ni malestar	<input type="checkbox"/>
Tengo dolor o malestar leve	<input type="checkbox"/>
Tengo dolor o malestar moderado	<input type="checkbox"/>
Tengo dolor o malestar fuerte	<input type="checkbox"/>
Tengo dolor o malestar extremo	<input type="checkbox"/>

**ANGUSTIA / DEPRESIÓN**

No estoy angustiado(a) ni deprimido(a)  
Estoy levemente angustiado(a) o deprimido(a)  
Estoy moderadamente angustiado(a) o deprimido(a)  
Estoy muy angustiado(a) o deprimido(a)  
Estoy extremadamente angustiado(a) o deprimido(a)

Nos gustaría saber lo buena o mala que es su salud HOY.

La escala está numerada de 0 a 100.

100 representa la mejor salud que se pueda imaginar.

0 representa la peor salud que se pueda imaginar.

Por favor, toque en la escala para indicar cuál es su estado de salud HOY.

La mejor salud que se pueda imaginar

La peor salud que se pueda imaginar

SU SALUD HOY

Siguiente

Anterior

© EuroQol Research Foundation. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Research Foundation

**Disclaimer:** This is a preview of the EQ-5D instrument. It demonstrates the text, questions and response options included in this version. This preview does not represent the final product and should not be used as an official EQ-5D instrument.

## 21.9 Apéndice I: Evaluación Funcional de la Terapia para el Cáncer – Subescala para el Linfoma (FACT-Lym)

### FACT-Lym (4<sup>a</sup> versión)

A continuación encontrará una lista de afirmaciones que otras personas con su misma enfermedad consideran importantes. **Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.**

	<b>ESTADO FÍSICO GENERAL DE SALUD</b>	Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GPI1	Me falta energía .....	0	1	2	3	4
GPI2	Tengo náuseas.....	0	1	2	3	4
GPI3	Debido a mi estado físico, tengo dificultad para atender a las necesidades de mi familia. ....	0	1	2	3	4
GPI4	Tengo dolor.....	0	1	2	3	4
GPI5	Me molestan los efectos secundarios del tratamiento.....	0	1	2	3	4
GPI6	Me siento enfermo(a).....	0	1	2	3	4
GPI7	Tengo que pasar tiempo acostado(a) .....	0	1	2	3	4
	<b>AMBIENTE FAMILIAR Y SOCIAL</b>	Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GSS1	Me siento cercano(a) a mis amistades .....	0	1	2	3	4
GSS2	Recibo apoyo emocional por parte de mi familia .....	0	1	2	3	4
GSS3	Recibo apoyo por parte de mis amistades.....	0	1	2	3	4
GSS4	Mi familia ha aceptado mi enfermedad .....	0	1	2	3	4
GSS5	Estoy satisfecho(a) con la manera en que se comunica mi familia acerca de mi enfermedad .....	0	1	2	3	4
GSS6	Me siento cercano(a) a mi pareja (o a la persona que es mi principal fuente de apoyo) .....	0	1	2	3	4
q1	<i>Sin importar su nivel actual de actividad sexual, conteste a la siguiente pregunta. Si prefiere no contestarla, marque esta casilla <input type="checkbox"/> y continúe con la siguiente sección.</i>					
GSS7	Estoy satisfecho(a) con mi vida sexual.....	0	1	2	3	4

**FACT-Lym (4<sup>a</sup> versión)**

Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

**ESTADO EMOCIONAL**

GE1
GE2
GE3
GE4
GE5
GE6

		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GE1	Me siento triste .....	0	1	2	3	4
GE2	Estoy satisfecho(a) de cómo me estoy enfrentando a mi enfermedad .....	0	1	2	3	4
GE3	Estoy perdiendo las esperanzas en la lucha contra mi enfermedad.....	0	1	2	3	4
GE4	Me siento nervioso(a).....	0	1	2	3	4
GE5	Me preocupa morir .....	0	1	2	3	4
GE6	Me preocupa que mi enfermedad empeore.....	0	1	2	3	4

**CAPACIDAD DE FUNCIONAMIENTO PERSONAL**

GP1
GP2
GP3
GP4
GP5
GP6
GP7

		Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
GP1	Puedo trabajar (incluya el trabajo en el hogar) .....	0	1	2	3	4
GP2	Mi trabajo me satisface (incluya el trabajo en el hogar).....	0	1	2	3	4
GP3	Puedo disfrutar de la vida .....	0	1	2	3	4
GP4	He aceptado mi enfermedad .....	0	1	2	3	4
GP5	Duermo bien .....	0	1	2	3	4
GP6	Disfruto con mis pasatiempos de siempre .....	0	1	2	3	4
GP7	Estoy satisfecho(a) con mi calidad de vida actual .....	0	1	2	3	4

**FACT-Lym (4<sup>a</sup> versión)**

Marque un solo número por línea para indicar la respuesta que corresponde a los últimos 7 días.

	<b>OTRAS PREOCUPACIONES</b>	Nada	Un poco	Algo	Mucho	Muchísimo
P2	Tengo dolor en ciertas partes del cuerpo.....	0	1	2	3	4
LEU11	Siento molestias por las protuberancias o la hinchazón que tengo en algunas partes de mi cuerpo (por ejemplo: en el cuello, las axilas o la ingle) .....	0	1	2	3	4
BRM 3	Tengo episodios de fiebre que me molestan .....	0	1	2	3	4
ESS	Tengo sudores nocturnos.....	0	1	2	3	4
LYM11	Me molesta la comezón o picazón .....	0	1	2	3	4
LYM12	Tengo dificultad para dormir por las noches.....	0	1	2	3	4
BMT 6	Me canso fácilmente .....	0	1	2	3	4
C2	Estoy bajando de peso .....	0	1	2	3	4
GA1	Mi apetito ha disminuido .....	0	1	2	3	4
HIS	Tengo dificultad para concentrarme.....	0	1	2	3	4
NG	Me preocupa contraer infecciones.....	0	1	2	3	4
LEU16	Me preocupa que se presenten síntomas nuevos asociados con mi enfermedad .....	0	1	2	3	4
LEU17	Me siento aislado(a) de otras personas debido a mi enfermedad o al tratamiento.....	0	1	2	3	4
BRM9	Tengo altas y bajas emocionales .....	0	1	2	3	4
LEU14	Debido a mi enfermedad, me resulta difícil hacer planes para el futuro .....	0	1	2	3	4