

# **RESUMEN DE CAMBIOS AL PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO PROTOCOLO VERSIÓN 2.0 A 4.0**

**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]**

<b>Breve Descripción del Ensayo Clínico</b>	Este ensayo de fase 3, multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo está diseñado para investigar si tafasitamab más lenalidomida como tratamiento complementario a R-CHOP proporcionan un beneficio clínico mejorado en comparación con R-CHOP en pacientes con riesgo intermedio alto y alto que recientemente fueron diagnosticados con DLBCL [frontMIND]
<b>Fase del Ensayo:</b>	3
<b>Nombre del Producto:</b>	Tafasitamab
<b>Patrocinador:</b>	MorphoSys AG
<b>Dirección del Patrocinador:</b>	Semmelweisstrasse 7 82152 Planegg ALEMANIA
<b>Número de Protocolo del Ensayo Clínico:</b>	MOR208C310
<b>Núm. de EudraCT:</b>	2020-002990-84
<b>Núm. de IND:</b>	145.009
<b>Versión:</b>	Resumen de Cambios de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 del Protocolo
<b>Fecha de Vigencia:</b>	17-jun-2021
<b>Países Aplicables:</b>	Global
<b>Versión(es) Anterior(es) del Protocolo del Ensayo Clínico:</b>	Versión del Protocolo 1.0, 27-ago-2020 Versión del Protocolo 2.0, 09-nov-2020 Versión del Protocolo 3.0, 05-ene-2021 Versión del Protocolo 2.0-VHP1, 03-feb-2021 Versión del Protocolo 2.0-US2, 26-feb-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.

# 1 RESEÑA DE REVISIONES SUSTANCIALES

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). El presente resumen de cambios refleja los cambios de la versión 2.0 a la V4.0.

## 2 TIPO DE ENMIENDA

La Versión del Protocolo 4.0 es una enmienda no sustancial.

## 3 FUNDAMENTO DEL CAMBIO

### 3.1 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).

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

- 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/ $\mu$ 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 6 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 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.

Además, en la [Tabla 1](#) se resumen otros cambios al protocolo.

## 4 TABLA DE CAMBIOS

En la [Tabla 1](#), Tabla de Cambios, se resumen los cambios de la Versión del Protocolo 2.0 a la Versión del Protocolo 4.0.

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, pero estos no se reflejan en la tabla.

El texto que se muestra tachado (por ejemplo, ~~texto eliminado~~) representa texto que fue eliminado; el texto que aparece en letra negrita y cursiva (por ejemplo, *texto nuevo*) representa texto que es nuevo; y los puntos suspensivos (es decir, ...) representan texto que no ha cambiado.

**Tabla 1      Tabla de Cambios**

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)	Texto nuevo (Versión 4.0)	Fundamento
Nueva	N/A	Se agregó <i>[frontMIND]</i> al título	Se agregó el nombre del estudio al título del protocolo.
Nueva	N/A	Se agregó la sección y tabla correspondiente a Historial del Protocolo	Poder rastrear el historial del protocolo.
Firmas, Firmas del Patrocinador	Mikhail Akimov, MD PhD <del>Jefe de Desarrollo Clínico</del> Global	Mikhail Akimov, MD PhD <b>Jefe Global de Desarrollo Farmacológico</b>	Se corrigió el puesto del Dr. Akimov.
Sinopsis (Criterios de Valoración Secundarios), Secciones 7 (Tabla 6, Secundario), 8.1.2, 8.2.3, 14.2, 14.2.1, 14.2.2, 14.2.3, 14.2.4, 16.16, 16.16.1	Incidencia y severidad de los TEAE desde la primera dosis de la medicación del estudio hasta 30 días después del Día 21 del último ciclo de tratamiento.	Incidencia y severidad de los TEAE desde la primera dosis de la medicación del estudio hasta <b>el día 90 (inclusive) después de la última dosis de la medicación del estudio.</b>	Se extendió el período de registro de los eventos adversos para tafasitamab a 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.
Sinopsis (Diseño y Metodología), Secciones 8.1, 16.3, 16.13.5 Tabla 21 Subgrupos Preseleccionados Núm. 10	Regiones Geográficas (Europa Occidental, Estados Unidos, Canadá y Australia en comparación con Asia en comparación con el Resto del Mundo [3 grupos])	Regiones Geográficas (Europa, Estados Unidos, Canadá, Australia y <b>Nueva Zelanda</b> en comparación con Asia en comparación con el Resto del Mundo [3 grupos]).	Se ajustó al descripción de las regiones geográficas y los países para los factores de estratificación.

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)	Texto nuevo (Versión 4.0)	Fundamento
Sinopsis (Criterios de Inclusión), Sinopsis (Medicación Concomitante), Secciones 9.1, 9.12.3	Los pacientes deben recibir, por ejemplo, 70 a 325 mg de aspirina VO al día o heparina de bajo peso molecular.	Los pacientes deben recibir, por ejemplo, de <b>81</b> a 325 mg de aspirina VO al día o <b>una</b> heparina de bajo peso molecular ( <i>p. ej., 40 mg de enoxaparina [4.000 UI] una vez al día por inyección subcutánea</i> ).  <i>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.</i>	Se aclaró la dosis recomendada de heparina de bajo peso molecular y se agregó una dosis de aspirina para TEV.
Sinopsis (Dosis, Vía de Administración, Tratamiento y Régimen), Sección 10.2	<del>La reducción de la dosis en respuesta a la toxicidad se permite en pasos de 5 mg por ciclo hasta una dosis mínima de 10 mg...</del>	En respuesta a la toxicidad, <b>se puede interrumpir temporalmente la dosis de lenalidomida y/o se puede reducir la dosis de a 5 mg</b> por ciclo hasta una dosis mínima de 10 mg...	Se aclaró la dosificación en caso de toxicidad.
Sinopsis (Medicación Concomitante), Sección 9.6	<del>En circunstancias excepcionales y a criterio del investigador, el tratamiento en fase previa se puede iniciar antes de la adquisición de la PET/TC.</del>	Las evaluaciones de PET/TC y PET/IRM basales deben realizarse antes de la administración de corticosteroides, rituximab o vincristina. Solo en circunstancias excepcionales y a criterio del investigador, el tratamiento en fase previa con corticosteroides se puede iniciar antes de las evaluaciones de PET/TC o PET/IRM basales.	Se aclaró el tiempo de las pruebas en relación con la administración del fármaco.
Sinopsis (Medicación Concomitante), Sección 9.12 .7	Se permite la profilaxis del SNC con metotrexato IV si se planificó previamente <del>antes de</del> la aleatorización. -Se puede administrar <del>solo</del> después del sexto ciclo de tratamiento y después de la evaluación del tumor al FdT mediante PET/ TC o PET/ <del>imagen por resonancia magnética (IRM).</del>	<b><i>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:</i></b>  <b><i>1. Puntaje 4-6 del IPI-SNC</i></b> <b><i>2. Compromiso de 3 sitios extranodales o más independientemente del IPI-SNC</i></b>  <b><i>3. Sitios anatómicos: testicular, renal/suprarrenal, intravascular</i></b> <b><i>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.</i></b>  Solo se permite <b>la profilaxis del SNC con metotrexato IV</b> 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. <b>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.</b>	Se agregaron los factores de riesgo y el régimen de dosificación para la profilaxis del SNC planificada previamente.

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)	Texto nuevo (Versión 4.0)	Fundamento
Sinopsis (Medicación Concomitante), Sección 9.12.6	En pacientes con alto riesgo de SLT (por ejemplo, pacientes con una gran carga tumoral/ enfermedad voluminosa, lactato deshidrogenasa [LDH] elevada o alta tasa de proliferación de células tumorales), se debe considerar la profilaxis del SLT. Todos los enfoques para mitigar el riesgo de desarrollar SLT, tales como una hidratación adecuada o agentes hipouricemiantes (por ejemplo, rasburicasa), se pueden utilizar según los lineamientos institucionales. Se debe realizar el seguimiento estrecho de los pacientes con alto riesgo de SLT y realizar un monitoreo de laboratorio adecuado según los lineamientos institucionales.	La profilaxis del SLT <i>es obligatoria para todos los pacientes durante por lo menos el Ciclo 1. Según las pautas institucionales, esto puede incluir</i> una hidratación adecuada (p. ej., por lo menos 1.000 ml de solución salina al 0,9%) y/o agentes hipouricemiantes (por ejemplo, rasburicasa, <i>allopurinol</i> ). Se debe seguir estrechamente a los pacientes con un <i>monitoreo de laboratorio</i> de SLT <i>apropiado</i> (p. ej., creatinina, potasio, fosfatasa, LDH y ácido úrico) según los lineamientos institucionales.	Se aclararon los detalles de la profilaxis de SLT.
Sinopsis (Evaluaciones de seguridad)	...se evaluarán mediante informes de eventos adversos (EA)... exámenes físicos, electrocardiogramas (ECG)...	...se evaluarán mediante informes de eventos adversos (EA)... exámenes físicos, <i>signos vitales</i> , electrocardiogramas (ECG)...	Se corrigió el texto para agregar los signos vitales.
Sinopsis (Análisis de los Datos), Sección 16.1	<del>Análisis Final:</del> El análisis final se realizará después de que todos los pacientes enrolados en el estudio hayan completado el final de su seguimiento de supervivencia (aproximadamente 36 meses después del FdT)	<b>Análisis final:</b> El análisis final se realizará aproximadamente 36 meses <i>después de que el último paciente haya completado el período de tratamiento del estudio.</i>	Se modificó el tiempo del análisis final.
Sinopsis (Final del Estudio), Sección 8.1.1	<i>Se espera que</i> el final del estudio <i>se produzca aproximadamente 5 años después de que se enrole el primer paciente.</i>	El final del estudio <i>se producirá después de que el último paciente haya completado un mínimo de 3 años de seguimiento posterior al tratamiento.</i> Se espera que <i>esto</i> se produzca aproximadamente 5 años después de que se enrole el primer paciente.	Se aclaró la definición del final del ensayo.
Sección 5.1.5	Durante estas reuniones del SRC, se revisarán los datos de seguridad que incluyen EA, EAS, valores de laboratorio...	Durante estas reuniones del SRC, se revisarán los datos de seguridad que incluyen EA, EAS, <i>AESI</i> , valores de laboratorio...	Se corrigió el texto para agregar los AESI.

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)	Texto nuevo (Versión 4.0)	Fundamento		
Sección 7, Tabla 6	<table><tr><td>9. Evaluar el papel del NKCC basal como predictor de respuesta:</td><td>SLP, SLE según la evaluación del investigador y SG por NKCC basal bajo/ alto con un punto límite de corte para NKCC bajo de <math>\leq 115</math> células Nk/<math>\mu</math>l.</td></tr></table>	9. Evaluar el papel del NKCC basal como predictor de respuesta:	SLP, SLE según la evaluación del investigador y SG por NKCC basal bajo/ alto con un punto límite de corte para NKCC bajo de $\leq 115$ células Nk/ $\mu$ l.	-	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/ $\mu$ 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.
9. Evaluar el papel del NKCC basal como predictor de respuesta:	SLP, SLE según la evaluación del investigador y SG por NKCC basal bajo/ alto con un punto límite de corte para NKCC bajo de $\leq 115$ células Nk/ $\mu$ l.				
Sección 7 Tabla 6, Sección 16.13.4 Tabla 20	<del>Criterios de valoración secundarios:</del> Estado de la MRD mediante la evaluación del ADNtc libre de células <del>en el FdF</del>	Movido a criterios de valoración exploratorios: Estado de la MRD mediante la evaluación del ADNtc libre de células	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/ $\mu$ 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		
Sección 8.1	-	<i>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%.</i>	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.		

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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



Sección	Texto anterior (Versión 2.0)	Texto nuevo (Versión 4.0)	Fundamento
Sección 8.1	La seguridad se evaluará...	La seguridad se evaluará... y las anomalías identificadas mediante <i>estado funcional</i> , ... <i>ECG</i> ...	Se corrigió el texto para agregar las evaluaciones.
Sección 8.1	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.	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. <i>El paciente puede ingresar al período de seguimiento extendido en cualquier momento durante el estudio si se produce alguno de los eventos descritos en la Sección</i>	Se agregó una aclaración sobre los eventos que conducen al inicio del período de seguimiento extendido.
Sección 8.1, 16.1	Se realizará una preinclusión de seguridad con la revisión del Comité de Monitoreo de Datos Independiente (IDMC) después del reclutamiento de 40 pacientes aleatorizados que hayan completado por lo menos un ciclo de tratamiento (21 días) o que hayan discontinuado prematuramente el tratamiento del estudio.  Se planifica un análisis de seguridad después del reclutamiento de aproximadamente 20 pacientes <del>por brazo</del> que hayan completado por lo menos un ciclo de tratamiento.	<b>Análisis de Preinclusión de Seguridad:</b> Se planifica un análisis de seguridad después del reclutamiento de <i>aproximadamente 40</i> pacientes <i>aleatorizados</i> que hayan completado por lo menos un ciclo de tratamiento.	Se cambió la población para el análisis de preinclusión de seguridad.
Sección 8.1.3	Además, el IDMC se reunirá aproximadamente cada 6 meses hasta que todos los pacientes aleatorizados hayan completado o discontinuado el tratamiento del estudio.	Además, el IDMC se reunirá aproximadamente cada 6 meses hasta que todos los pacientes aleatorizados hayan completado o discontinuado <i>prematuramente</i> el tratamiento del estudio.	Se aclaró el tipo de pacientes discontinuados de las reuniones del IDMC.
Sección 8.2.3/Sección 8.2.3	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, los eventos adversos serios y el embarazo...  Un paciente puede ingresar de forma anticipada al período de seguimiento extendido después de los siguientes eventos:  1. Progresión/ recaída de la enfermedad  2. Inicio de NALT  3. Decisión del paciente/ investigador	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 <i>si el investigador sospecha una relación causal con el tratamiento del estudio</i> y el embarazo...  Un paciente puede ingresar de forma anticipada al período de seguimiento extendido después de los siguientes eventos:  1. Progresión/ recaída de la enfermedad <i>confirmada según la evaluación del investigador de acuerdo con los Criterios de Respuesta de Lugano 2014</i> 2. <i>Inicio de NALT que no es parte del tratamiento del estudio</i> 3. Decisión del paciente/ investigador	Se aclararon los criterios obligatorios para discontinuación del tratamiento.  Se agregaron los eventos que conducen al inicio del período de seguimiento extendido.

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)	Texto nuevo (Versión 4.0)	Fundamento
Sección 8.4.2	-	<i>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 quizá 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.</i>	Se agregó la guía de vacunación contra COVID-19.
Sección 9.4.1	La discontinuación anticipada del tratamiento del estudio se puede deber a enfermedad progresiva, nuevo tratamiento antilinfoma, EA, la decisión de un paciente/ investigador, pérdidas durante el seguimiento, etc.	<p><i>Los pacientes deben discontinuar el tratamiento de forma permanente si se encuentran en alguna de las siguientes circunstancias:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Progresión de la enfermedad confirmada según la evaluación del investigador de acuerdo con los Criterios de Respuesta de Lugano 2014</i></li> <li>• <i>Uso de cualquier NALT que no sea parte del tratamiento del estudio</i></li> <li>• <i>Cualquier afección médica que, a criterio del investigador, puede poner en peligro la seguridad del paciente si continúa recibiendo el tratamiento del estudio</i></li> <li>• <i>Toxicidad inaceptable</i></li> <li>• <i>Embarazo</i></li> <li>• <i>Decisión del paciente/ investigador</i></li> </ul> <p><i>Los pacientes que discontinúen el tratamiento del estudio de forma anticipada completarán su visita de ETD.</i></p>	Se aclararon los criterios obligatorios para discontinuación del tratamiento.
Nueva Sección 9.7.2	-	<p><b>9.7.2 Premedicación para Infusiones de Tafasitamab/Placebo y Rituximab después de una Reacción Alérgica o Hipersensibilidad de Grado 2</b></p> <p><i>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.</i></p>	Se especificó la premedicación para tafasitamab/placebo y rituximab con ciclos subsiguientes en el caso de una reacción alérgica o hipersensibilidad de Grado 2.

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)	Texto nuevo (Versión 4.0)	Fundamento
Sección 9.7.3, Tabla 7 nota al pie; Sección 9.7.4, Tabla 8	-	<i>De acuerdo con la práctica local, el ASC para administración de R-CHOP se puede limitar a 2 m<sup>2</sup>.</i>	Se agregó que el ASC para la administración de R-CHOP puede limitarse a 2 m <sup>2</sup> , si así lo requiere el procedimiento local.
Sección 9.7.5	Dentro de un ciclo, la administración de tafasitamab/ placebo se puede cambiar durante $\pm 2$ días como máximo (por favor, véase la Figura 8); <del>de lo contrario, se puede omitir el Día 8 o el Día 15 de tafasitamab/ placebo.</del>	Dentro de un ciclo, la administración de tafasitamab/ placebo se puede cambiar durante $\pm 2$ días como máximo (por favor, véase la Figura 8).	Se eliminó la omisión de la dosis de tafasitamab/placebo en el Día 8 o el Día 15.
Sección 9.8.2.2	Los sujetos con disfunción renal moderada (depuración de creatinina $\geq 30$ ml/min pero $< 60$ ml/min, calculada según la fórmula de Cockcroft-Gault) se controlarán atentamente, según las pautas institucionales.	Los sujetos con disfunción renal moderada (depuración de creatinina $\geq 30$ ml/min pero $< 60$ ml/min, calculada según la fórmula de Cockcroft-Gault) <b>en el enrolamiento del estudio</b> se controlarán atentamente, según las pautas institucionales.	Se aclaró el momento temporal donde debe comenzar el monitoreo de los pacientes con disfunción renal moderada.
Sección 9.10	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.	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 <b>primario</b> .	Se aclaró de qué análisis se trata para acceso al esquema de aleatorización.
Sección 10.4/Sección 10.4	<del>Cualquier componente individual de R-CHOP se puede omitir (o reducirse en la dosis) debido a toxicidades específicas relacionadas con rituximab, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida o prednisona de acuerdo con los lineamientos institucionales.</del>	<b>Los</b> componentes individuales de R-CHOP se puede omitir (o reducirse en la dosis) debido a toxicidades específicas relacionadas con vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida o prednisona, <b>como se describe en la Error! Reference source not found. y la Error! Reference source not found.</b>	Se cambió el lineamiento para el manejo de la toxicidad para seguir el protocolo.  Se eliminó rituximab de esta lista de reducción/omisión de la dosis.
Sección 10.5	<del>El manejo de la toxicidad de R-CHOP se realizará de acuerdo con los lineamientos institucionales.</del>	-	Se cambió el lineamiento para el manejo de la toxicidad para seguir el protocolo.
Sección 10.5	-	<b>En general no se permiten las reducciones de dosis de tafasitamab/placebo o rituximab.</b>	Se agregó el texto para que sea más claro.

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)			Texto nuevo (Versión 4.0)				Fundamento
Sección 10.5 Tabla 11	Toxicidad Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo					
	Neutropenia Grado 4	...	Continuar con la infusión de tafasitamab/ placebo según el protocolo.	Toxicidad Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	R-CHOP	
		Si la neutropenia se ha resuelto a ≤ de Grado 2 dentro de los 7 días, se debe reiniciar lenalidomida/ placebo en el siguiente ciclo a la misma dosis.  Si la neutropenia no se ha resuelto a Grado ≤ 2 dentro de los 7 días, se debe reanudar la administración de lenalidomida/ placebo en el siguiente ciclo en el siguiente nivel de dosis más bajo (véase la modificación de la dosis de lenalidomida/ placebo en la <a href="#">Tabla 9</a> anterior).	<del>Nota:</del> Tafasitamab/ placebo no se debe suspender por neutropenia asintomática de ningún grado.	Neutropenia de Grado 4 (ANC < 500/ $\mu$ l) con o sin temperatura de ≥38,0°C / 100,4°F	...	Suspender la infusión de tafasitamab/ placebo.	NA	
				Si la neutropenia se ha resuelto a < Grado 2 (ANC ≥ 1,500/ $\mu$ 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).  Monitorear hemograma completo al menos una vez por semana hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥ 1.000/ $\mu$ l.	Si la neutropenia se ha resuelto a ≤ Grado 2, reiniciar tafasitamab/ placebo.  Monitorear hemograma completo al menos una vez por semana hasta que el recuento de neutrófilos sea ≥ 1.000/ $\mu$ l.	Si la neutropenia de grado 4 persiste por ≥ 7 días después de la discontinuación de lenalidomida, disminuir la dosis de ciclofosfamida y doxorubicina en el próximo ciclo en un 25%.	Se implementaron más lineamientos de manejo de la toxicidad para lenalidomida, tafasitamab y componentes individuales de R-CHOP para la neutropenia de Grado 4 que mejora a ANC ≥ 1,500/ $\mu$ l... reanudar lenalidomida/placebo con 5 mg menos que la dosis anterior.	

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)			Texto nuevo (Versión 4.0)				Fundamento
Sección 10.5 Tabla 11	Toxicidad Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	Toxicidad Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	R- CHOP	Se implementaron más lineamientos de manejo de la toxicidad para lenalidomida, tafasitamab y componentes individuales de R-CHOP para la neutropenia de Grado 3.
				Neutropenia de Grado 3 (ANC < 1.000/ $\mu$ l) > 7 días	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).	Suspender tafasitamab hasta que se resuelva a $\leq$ Grado 2 (ANC $\geq$ 1.000/ $\mu$ l).	NA	
Sección 10.5 Tabla 11	Toxicidad Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	Toxicidad Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	R-CHOP	Se implementaron más lineamientos de manejo de la toxicidad para lenalidomida, tafasitamab y componentes individuales de R-CHOP para el caso de la neutropenia febril. Se aclaró 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.
Sección 10.5 Tabla 11	Neutropenia de Grado $\geq$ 3 asociada con infección de Grado $\geq$ 3	...	...	Neutropenia de Grado 3 (ANC < 1.000/ $\mu$ l) con temperatura de $\geq$ 38,0°C / 100,4°F (Neutropenia febril)	...	...	-	
Sección 10.5 Tabla 11	Neutropenia de Grado $\geq$ 3 asociada con infección de Grado $\geq$ 3	Si la infección está controlada y la neutropenia se ha resuelto a Grado $\leq$ 2, se debe reanudar la administración de lenalidomida/ placebo en el siguiente ciclo en el siguiente nivel de dosis más bajo (véase la modificación de la dosis de lenalidomida/ placebo en la <a href="#">Tabla 9</a> anterior).	Si la infección está controlada, continúe con tafasitamab/ placebo según el protocolo.  Si una infusión de tafasitamab/ placebo se retrasa durante tres o más días, entonces esta infusión se debe omitir y el tratamiento con tafasitamab/ placebo debe continuar solo en el siguiente punto temporal programado (si la infección está controlada).	Se debe reanudar el tratamiento cuando el paciente esté afebril y sin tratamiento antibiótico, y la neutropenia se haya resuelto a < Grado 2 (ANC $\geq$ 1,500/ $\mu$ l).  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).	Se debe reanudar el tratamiento cuando el paciente esté afebril y sin tratamiento antibiótico. Continuar con tafasitamab/ placebo según el protocolo.  Si una infusión de tafasitamab/ placebo se retrasa durante tres 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 la neutropenia de Grado 3-4 persiste por $\geq$ 7 días después de la discontinuación de lenalidomida, disminuir la dosis de ciclofosfamida y doxorubicina en el próximo ciclo en un 25%.		

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)	Texto nuevo (Versión 4.0)				Fundamento																																		
Sección 10.5 Tabla 11	<table><tr><th>Toxicidad Hematológica</th><th>Lenalidomida/ placebo**</th><th>Tafasitamab/ placebo</th></tr><tr><td rowspan="2">Neutropenia de Grado &lt; 3 asociada con infección de Grado ≥ 3</td><td>...</td><td>...</td></tr><tr><td>Si la infección está controlada, se debe reiniciar lenalidomida/ placebo en el siguiente ciclo a la misma dosis.</td><td>Si la infección está controlada, continuar con tafasitamab/ placebo según el protocolo.  ... en el siguiente punto temporal programado (si la infección está controlada).</td></tr><tr><td></td><td>...</td><td>-</td></tr><tr><td></td><td>Si la infección está controlada, ....</td><td></td></tr></table>	Toxicidad Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	Neutropenia de Grado < 3 asociada con infección de Grado ≥ 3	...	...	Si la infección está controlada, se debe reiniciar lenalidomida/ placebo en el siguiente ciclo a la misma dosis.	Si la infección está controlada, continuar con tafasitamab/ placebo según el protocolo.  ... en el siguiente punto temporal programado (si la infección está controlada).		...	-		Si la infección está controlada, ....		<table><tr><th>Toxicidad Hematológica</th><th>Lenalidomida/ placebo**</th><th>Tafasitamab/ placebo</th><th>R-CHOP</th></tr><tr><td rowspan="2">Neutropenia de Grado &lt; 3 asociada con infección de Grado ≥ 3 o fiebre (≥38,0°C de temperatura corporal)</td><td>...</td><td>...</td><td>NA</td></tr><tr><td>Se debe reiniciar lenalidomida/ placebo en el 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 (ANC ≥ 1,500/μl).  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.</td><td>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 ≥ 1,500/μl). Continuar con tafasitamab/ placebo según el protocolo.  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.  ... en el siguiente punto temporal programado.</td><td></td></tr><tr><td></td><td>...</td><td>-</td><td>NA</td></tr><tr><td></td><td>Se debe reanudar el tratamiento cuando el paciente esté afebril y sin tratamiento antibiótico.</td><td></td><td></td></tr><tr><td></td><td>...</td><td></td><td></td></tr></table>	Toxicidad Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	R-CHOP	Neutropenia de Grado < 3 asociada con infección de Grado ≥ 3 o fiebre (≥38,0°C de temperatura corporal)	...	...	NA	Se debe reiniciar lenalidomida/ placebo en el 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 < Grado 2 (ANC ≥ 1,500/μl).  Para una infección > Grado 3 o fiebre, no reiniciar el tratamiento con lenalidomida/placebo hasta que se haya resuelto la infección o la fiebre.	Se debe reanudar el tratamiento cuando el paciente esté afebril y sin tratamiento antibiótico, y la neutropenia se haya resuelto a < Grado 2 (ANC ≥ 1,500/μl). Continuar con tafasitamab/ placebo según el protocolo.  Para una infección > Grado 3 o fiebre, no reiniciar el tratamiento con tafasitamab/placebo hasta que se haya resuelto la infección o la fiebre.  ... en el siguiente punto temporal programado.			...	-	NA		Se debe reanudar el tratamiento cuando el paciente esté afebril y sin tratamiento antibiótico.				...			<div>Se implementaron más lineamientos de manejo de la toxicidad para lenalidomida y tafasitamab para el caso de la neutropenia febril. Se aclaró que lenalidomida/placebo y tafasitamab/placebo deben reanudarse cuando el paciente esté afebril y sin tratamiento antibiótico y la neutropenia haya mejorado a &lt; Grado 2.</div>
		Toxicidad Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo																																				
		Neutropenia de Grado < 3 asociada con infección de Grado ≥ 3	...	...																																				
Si la infección está controlada, se debe reiniciar lenalidomida/ placebo en el siguiente ciclo a la misma dosis.	Si la infección está controlada, continuar con tafasitamab/ placebo según el protocolo.  ... en el siguiente punto temporal programado (si la infección está controlada).																																							
	...	-																																						
	Si la infección está controlada, ....																																							
Toxicidad Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	R-CHOP																																					
Neutropenia de Grado < 3 asociada con infección de Grado ≥ 3 o fiebre (≥38,0°C de temperatura corporal)	...	...	NA																																					
	Se debe reiniciar lenalidomida/ placebo en el 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 < Grado 2 (ANC ≥ 1,500/μl).  Para una infección > Grado 3 o fiebre, no reiniciar el tratamiento con lenalidomida/placebo hasta que se haya resuelto la infección o la fiebre.	Se debe reanudar el tratamiento cuando el paciente esté afebril y sin tratamiento antibiótico, y la neutropenia se haya resuelto a < Grado 2 (ANC ≥ 1,500/μl). Continuar con tafasitamab/ placebo según el protocolo.  Para una infección > Grado 3 o fiebre, no reiniciar el tratamiento con tafasitamab/placebo hasta que se haya resuelto la infección o la fiebre.  ... en el siguiente punto temporal programado.																																						
	...	-	NA																																					
	Se debe reanudar el tratamiento cuando el paciente esté afebril y sin tratamiento antibiótico.																																							
	...																																							

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)		Texto nuevo (Versión 4.0)	Fundamento
Tabla 11	Toxicidad Hematológica		<div>Toxicidad Hematológica</div>	<div>Se eliminó una fila; se agregó texto a la fila siguiente.</div>
	Trombocitopenia con sangrado		<div>-</div>	

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección 10.5 Tabla 11	<b>Toxicidad Hematológica</b>	<b>Lenalidomida/ placebo**</b>	<b>Tafasitamab/ placebo</b>	<b>Toxicidad Hematológica</b>	<b>Lenalidomida/ placebo**</b>	<b>Tafasitamab/ placebo</b>	<b>R-CHOP</b>	Se implementaron más lineamientos de manejo de la toxicidad para lenalidomida, tafasitamab y componentes individuales de R-CHOP para la trombocitopenia de Grados 3-4.
	Trombocitopenia de Grado 4	...	Considerar una transfusión de plaquetas.	Trombocitopenia de Grado 3-4 (plaquetas < 50.000/μl) con o sin sangrado	Interrumpir la profilaxis del TEV.  Considere una transfusión de plaquetas de acuerdo con las pautas institucionales.  Si se ha controlado el sangrado y la trombocitopenia se resolvió a grado ≤ 1, considerar cambiar el agente de profilaxis del TEV (por ejemplo, cambiar el agente antiplaquetario a heparina de bajo peso molecular).  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.	Interrumpir la profilaxis del TEV.  Considere una transfusión de plaquetas de acuerdo con las pautas institucionales.  Si se ha controlado el sangrado y la trombocitopenia se resolvió a grado ≤ 1, considerar cambiar el agente de profilaxis del TEV (por ejemplo, cambiar el agente antiplaquetario a heparina de bajo peso molecular).  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.		
		...	Continúe con la infusión de tafasitamab/ placebo según el protocolo (a menos que la trombocitopenia sea severa, véase más adelante)					
		Si la trombocitopenia se ha resuelto a Grado ≤ 2 dentro de los 7 días, se debe reiniciar lenalidomida / placebo en el siguiente ciclo a la misma dosis. Si la trombocitopenia no se ha resuelto a Grado ≤ 2 dentro de los 7 días, se debe reanudar lenalidomida/ placebo en el siguiente ciclo al siguiente nivel de dosis más bajo (véase la Tabla 9 anterior para la dosificación de lenalidomida/ placebo).	Interrumpir el uso de tafasitamab/ placebo en caso de trombocitopenia muy pronunciada de Grado 4 (plaquetas < 10.000/μl) a menos que se administre una transfusión de plaquetas			Suspender la infusión de	Si la trombocitopenia	

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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



Sección	Texto anterior (Versión 2.0)		Texto nuevo (Versión 4.0)				Fundamento
				<p><i>tafasitamab/ placebo.</i></p>	<p><i>de Grado 4 persiste por <math>\geq 7</math> días</i></p>		
			<p><i>Realizar CBC de seguimiento por lo menos cada 7 días.</i></p> <p>Si la trombocitopenia se ha resuelto a Grado <math>\leq 2</math> (<i>plaquetas <math>\geq 50.000/\mu\text{l}</math></i>), se debe reanudar lenalidomida/ placebo en el siguiente ciclo al siguiente nivel de dosis más bajo (véase la <a href="#">Tabla 10</a> anterior para la dosificación de lenalidomida/ placebo).</p>	<p><i>Realizar CBC de seguimiento por lo menos cada 7 días.</i></p> <p><i>Si la trombocitopenia se ha resuelto a Grado <math>\leq 2</math> (plaquetas <math>&lt; 50.000/\mu\text{l}</math>) reiniciar tafasitamab / placebo.</i></p> <p><i>Monitorear según indicación clínica.</i></p> <p>...</p>	<p><i>0</i></p> <p><i>es <math>\leq 10.000</math> células/mm<sup>3</sup> en cualquier momento:</i></p> <p><i>Si la toxicidad ocurre después de la discontinuación de lenalidomida, disminuir tanto la dosis de ciclofosfamida como la de doxorubicina en el próximo ciclo en un 25%.</i></p>		
Sección 10.6 Tabla 12	<p><b>Toxicidad No Hematológica</b></p>		<p><b>Toxicidad No Hematológica</b></p>				<div>Se cambió la categoría de Grado 3 - 4 a Grado <math>\geq 3</math>.</div>
	<p>Eventos tromboembólicos de Grado 3 - 4</p>		<p>Eventos tromboembólicos de Grado <math>\geq 3</math></p>				

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)			Texto nuevo (Versión 4.0)				Fundamento		
Sección 10.6 Tabla 12	Reacción alérgica o hipersensibilidad de grado 2	Toxicidad No Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	Toxicidad No Hematológica		Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	R-CHOP	Se implementaron lineamientos de manejo de la toxicidad para lenalidomida, tafasitamab y componentes individuales de R-CHOP. 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.
			Si está relacionada con lenalidomida/ placebo, entonces interrumpir la dosis.	...	Reacción alérgica o hipersensibilidad de grado 2	Si está relacionada con lenalidomida/ placebo, entonces 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 ≤ 1, reiniciar lenalidomida/ placebo en el siguiente nivel de dosis más bajo (véase la <a href="#">Tabla 9</a> ; modificaciones de dosis de lenalidomida/ placebo)	...		Si la toxicidad se resuelve a Grado ≤ 1, reiniciar lenalidomida/ placebo en el siguiente nivel de dosis más bajo (véase la <a href="#">Tabla 10</a> ).	...	NA		
			-	-		-	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.			

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)			Texto nuevo (Versión 4.0)				Fundamento
Sección 10.6 Tabla 12	<b>Toxicidad No Hematológica</b>	<b>Lenalidomida/ placebo**</b>	<b>Tafasitamab/ placebo</b>	<b>Toxicidad No Hematológica</b>	<b>Lenalidomida/ placebo**</b>	<b>Tafasitamab/ placebo</b>	<b>R-CHOP</b>	Se implementaron más lineamientos de manejo de la toxicidad para lenalidomida, tafasitamab y componentes individuales de R-CHOP para reacción alérgica o hipersensibilidad.
	Reacción alérgica o hipersensibilidad de Grado $\geq 3$	...	...	Reacción alérgica o hipersensibilidad de Grado $\geq 3$	...	...	<i>Si se relaciona con rituximab, discontinuar de forma permanente.</i>	
		Nota: Si no se puede determinar la causalidad y el EA puede estar relacionado con lenalidomida/ placebo y/o tafasitamab/ placebo, discontinuar <del>ambos</del> medicamentos de forma permanente.			Nota: si no se puede determinar la causalidad y el EA puede relacionarse con lenalidomida/placebo y/o tafasitamab/placebo y/o rituximab, discontinuar <i>los 3</i> fármacos de forma permanente.			

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)			Texto nuevo (Versión 4.0)				Fundamento
Sección 10.6 Tabla 12	Erupción cutánea de Grado 2 o 3 que no se descama (formación de ampollas)	<b>Toxicidad No Hematológica</b>	<b>Lenalidomida/ placebo**</b>	<b>Tafasitamab/ placebo</b>	<b>R-CHOP</b>	<div> <p>Se implementaron más lineamientos de manejo de la toxicidad para lenalidomida, tafasitamab y componentes individuales de R-CHOP para la erupción cutánea de Grado 2 o 3 que no se descama.</p> </div>		
		...	...	...	<p><i>Si se relaciona con rituximab, interrumpir la dosis.</i></p> <p><i>Si la toxicidad se resuelve a ≤ grado 1, se puede reanudar rituximab.</i></p> <p><i>Si una infusión de rituximab se retrasa por tres días o más, debe omitirse esta infusión y continuarse el tratamiento con rituximab solo en el siguiente punto temporal programado.</i></p>			
		Si el EA se resuelve a Grado ≤ 1, <del>reiniciar</del> lenalidomida/ placebo <del>al mismo nivel</del> (véase la <a href="#">Tabla 9</a> , modificaciones de la dosis de lenalidomida/ placebo).	Si la toxicidad se resuelve a Grado ≤ 1, se puede reanudar tafasitamab / placebo.	Si una infusión de tafasitamab/ placebo se retrasa durante tres 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.				
		-	-					
					<p><i>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 tres fármacos.</i></p>			

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)			Texto nuevo (Versión 4.0)				Fundamento
Sección 10.6 Tabla 12	<b>Toxicidad No Hematológica</b>	<b>Lenalidomida/ placebo**</b>	<b>Tafasitamab/ placebo</b>	<b>Toxicidad No Hematológica</b>	<b>Lenalidomida/ placebo**</b>	<b>Tafasitamab/ placebo</b>	<b>R-CHOP</b>	Se implementaron más lineamientos de manejo de la toxicidad para componentes individuales de R-CHOP para la erupción cutánea.
	Erupción cutánea  Descamación (formación de ampollas) Grado $\geq 3$  O  Grado 4 sin descamación	...	...	Erupción cutánea  Descamación (formación de ampollas) Grado $\geq 3$  O  Grado 4 sin descamación	...	...	<i>Si se relaciona con rituximab, discontinuar rituximab de forma permanente.</i>	
Sección 10.6 Tabla 12	<b>Toxicidad No Hematológica</b>	<b>Lenalidomida/ placebo**</b>	<b>Tafasitamab/ placebo</b>	<b>Toxicidad No Hematológica</b>	<b>Lenalidomida/ placebo**</b>	<b>Tafasitamab/ placebo</b>	<b>R-CHOP</b>	Se implementaron más lineamientos de manejo de la toxicidad para componentes individuales de R-CHOP para reacciones de exacerbación tumoral.
	Reacción de exacerbación tumoral de Grado 3 - 4 ***	...	...	Reacción de exacerbación tumoral de Grado 3 - 4 ***	...	...	<i>Si se relaciona con rituximab, discontinuar rituximab de forma permanente.</i>	
Sección 10.6 Tabla 12	<b>Toxicidad No Hematológica</b>	<b>Lenalidomida/ placebo**</b>	<b>Tafasitamab/ placebo</b>	<b>Toxicidad No Hematológica</b>	<b>Lenalidomida/ placebo**</b>	<b>Tafasitamab/ placebo</b>	<b>R-CHOP</b>	Se implementaron más lineamientos de manejo de la toxicidad para componentes individuales de R-CHOP para reacciones de exacerbación tumoral.
	Reacción de exacerbación tumoral de Grado 1 - 2***	...	...	Reacción de exacerbación tumoral de Grado 1 - 2***	...	...	<i>Continuar rituximab según el protocolo si es clínicamente apropiado.</i>	

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)			Texto nuevo (Versión 4.0)				Fundamento														
Sección 10.6 Tabla 12	<table><tr><th>Toxicidad No Hematológica</th><th>Lenalidomida/ placebo**</th><th>Tafasitamab/ placebo</th></tr><tr><td>Otros EA no hematológicos relacionados con lenalidomida/ placebo de Grado <math>\geq 3</math></td><td>Interrumpir lenalidomida/ placebo  Si el EA se resuelve a <math>\leq</math> Grado 2, reiniciar al mismo nivel de dosis o en el siguiente nivel más bajo según el criterio del investigador.</td><td>...</td></tr></table>			Toxicidad No Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	Otros EA no hematológicos relacionados con lenalidomida/ placebo de Grado $\geq 3$	Interrumpir lenalidomida/ placebo  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.	...	<table><tr><th>Toxicidad No Hematológica</th><th>Lenalidomida/ placebo**</th><th>Tafasitamab/ placebo</th><th>R-CHOP</th></tr><tr><td>Otros EA no hematológicos de Grado <math>\geq 3</math></td><td><i>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 <math>\leq</math> Grado 2.</i></td><td>...</td><td><i>Continuar rituximab según el protocolo si es clínicamente apropiado.</i></td></tr></table>				Toxicidad No Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	R-CHOP	Otros EA no hematológicos de Grado $\geq 3$	<i>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 <math>\leq</math> Grado 2.</i>	...	<i>Continuar rituximab según el protocolo si es clínicamente apropiado.</i>	Se implementaron más lineamientos de manejo de la toxicidad para lenalidomida y componentes individuales de R-CHOP para otras toxicidades no hematológicas de grado 3 y 4, de conformidad con las cuales, se debe suspender el tratamiento con lenalidomida/placebo y debe reiniciarse a criterio del médico con el siguiente nivel de dosis inferior cuando se haya resuelto la toxicidad a $\leq$ grado 2.
	Toxicidad No Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo																			
Otros EA no hematológicos relacionados con lenalidomida/ placebo de Grado $\geq 3$	Interrumpir lenalidomida/ placebo  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.	...																				
Toxicidad No Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	R-CHOP																			
Otros EA no hematológicos de Grado $\geq 3$	<i>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 <math>\leq</math> Grado 2.</i>	...	<i>Continuar rituximab según el protocolo si es clínicamente apropiado.</i>																			
Sección 10.6 Tabla 12	<table><tr><th>Toxicidad No Hematológica</th><th>Lenalidomida/ placebo**</th><th>Tafasitamab/ placebo</th></tr><tr><td>Otros EA relacionados con lenalidomida/placebo en pacientes con disfunción renal moderada (depuración de creatinina 59-30 ml/min</td><td>...</td><td>...</td></tr></table>			Toxicidad No Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	Otros EA relacionados con lenalidomida/placebo en pacientes con disfunción renal moderada (depuración de creatinina 59-30 ml/min	...	...	<table><tr><th>Toxicidad No Hematológica</th><th>Lenalidomida/ placebo**</th><th>Tafasitamab/ placebo</th><th>R-CHOP</th></tr><tr><td>Otros EA relacionados con lenalidomida/placebo en pacientes con disfunción renal moderada (depuración de creatinina 59-30 ml/min</td><td>...</td><td>...</td><td><i>Continuar rituximab según el protocolo si es clínicamente apropiado.</i></td></tr></table>				Toxicidad No Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	R-CHOP	Otros EA relacionados con lenalidomida/placebo en pacientes con disfunción renal moderada (depuración de creatinina 59-30 ml/min	...	...	<i>Continuar rituximab según el protocolo si es clínicamente apropiado.</i>	Se implementaron lineamientos de manejo de la toxicidad para componentes individuales de R-CHOP.
	Toxicidad No Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo																			
Otros EA relacionados con lenalidomida/placebo en pacientes con disfunción renal moderada (depuración de creatinina 59-30 ml/min	...	...																				
Toxicidad No Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	R-CHOP																			
Otros EA relacionados con lenalidomida/placebo en pacientes con disfunción renal moderada (depuración de creatinina 59-30 ml/min	...	...	<i>Continuar rituximab según el protocolo si es clínicamente apropiado.</i>																			

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)			Texto nuevo (Versión 4.0)				Fundamento
Sección 10.6 Tabla 12	<b>Toxicidad No Hematológica</b>	<b>Lenalidomida/ placebo**</b>	<b>Tafasitamab/ placebo</b>	<b>Toxicidad No Hematológica</b>	<b>Lenalidomida/ placebo**</b>	<b>Tafasitamab/ placebo</b>	<b>R-CHOP</b>	Se implementaron lineamientos de manejo de la toxicidad para componentes individuales de R-CHOP.
	Disminución de la depuración de creatinina a < 30 ml/min	...	...	Disminución de la depuración de creatinina a < 30 ml/min	...	...	<i>Continuar rituximab según el protocolo si es clínicamente apropiado.</i>	
Sección 10.6 Tabla 12	<b>Toxicidad No Hematológica</b>	<b>Lenalidomida/ placebo**</b>	<b>Tafasitamab/ placebo</b>	<b>Toxicidad No Hematológica</b>	<b>Lenalidomida/ placebo**</b>	<b>Tafasitamab/ placebo</b>	<b>R-CHOP</b>	Se implementaron lineamientos de manejo de la toxicidad para componentes individuales de R-CHOP.
	-	-	-	<i>Cistitis no infecciosa de Grado 2</i>	NA	NA	<i>Interrumpir ciclofosfamida para el ciclo actual y hasta que se resuelva la cistitis.</i>  <i>En el próximo ciclo, disminuir la dosis actual de ciclofosfamida en un 50%</i>  <i>Para los ciclos subsiguientes, si toda la toxicidad renal/ GU es de Grado &lt; 2, volver a aumentar hasta la dosis previa de ciclofosfamida</i>	
Sección 10.6 Tabla 12	<b>Toxicidad No Hematológica</b>	<b>Lenalidomida/ placebo**</b>	<b>Tafasitamab/ placebo</b>	<b>Toxicidad No Hematológica</b>	<b>Lenalidomida/ placebo**</b>	<b>Tafasitamab/ placebo</b>	<b>R-CHOP</b>	Se implementaron lineamientos de manejo de la toxicidad para componentes individuales de R-CHOP.
	-	-	-	<i>Disfunción sistólica ventricular izquierda ≥ Grado 3</i>	NA	NA	<i>Discontinuar doxorubicina de forma permanente</i>	

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)	Texto nuevo (Versión 4.0)				Fundamento			
Sección 10.6 Tabla 12		Toxicidad No Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	R-CHOP	<div>Se implementaron lineamientos de manejo de la toxicidad para componentes individuales de R-CHOP. En el caso de neuropatía motora o sensorial periférica de grado 2 recurrente después de una reducción de la dosis de vincristina del 50%, reducir la dosis de vincristina a 25%.</div>			
		Neuropatía motora periférica ≥ 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				
	<table><tr><th>Toxicidad No Hematológica</th><th>Lenalidomida/ placebo**</th><th>Tafasitamab/ placebo</th></tr><tr><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr></table>	Toxicidad No Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	-		-	-	
Toxicidad No Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo							
-	-	-							

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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



Sección	Texto anterior (Versión 2.0)	Texto nuevo (Versión 4.0)				Fundamento			
Sección 10.6 Tabla 12		Toxicidad No Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	R-CHOP	<div>Se implementaron lineamientos de manejo de la toxicidad para componentes individuales de R-CHOP.</div>			
		Neuropatía sensorial periférica ≥ 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				
	<table><tr><th>Toxicidad No Hematológica</th><th>Lenalidomida/ placebo**</th><th>Tafasitamab/ placebo</th></tr><tr><td>-</td><td>-</td><td>-</td></tr></table>	Toxicidad No Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo	-		-	-	
Toxicidad No Hematológica	Lenalidomida/ placebo**	Tafasitamab/ placebo							
-	-	-							
Sección 12	-	Se pueden realizar visitas/evaluaciones no programadas adicionales del estudio a criterio del investigador.				Se agregaron las evaluaciones no programadas a criterio del investigador.			
Sección 12.1	Cada paciente es identificado en el estudio por un Número de Paciente de 7 dígitos (N° de Paciente)...  1. El N° de Paciente consta del Número de Centro de 5 dígitos (asignado al centro del estudio) y un número de identificación de paciente secuencial de 2 dígitos ...	Cada paciente es identificado en el estudio por un Número de Paciente de 8 dígitos (N° de Paciente)...  1. El N° 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 ...				Se implementó un nuevo sistema de numeración identificador de pacientes.			
Sección 12.4, Tabla 12 Nota al pie s	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 rizados de tejido adicionales.	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 rizados de tejido adicionales (secciones tumorales de 10 μm, preferentemente cortada por microtomo).				Se actualizó el procedimiento de la biopsia.			

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)	Texto nuevo (Versión 4.0)	Fundamento
Sección 12.6, Tabla 13 Nota al pie h	Se permite el uso de exploraciones históricas de PET - TC o PET - IRM dentro de un máximo de 21 días antes de la firma del FCI, siempre que sean de calidad aceptable y cubran las áreas anatómicas antes mencionadas.	Se permite el uso de exploraciones históricas de PET - TC o PET - IRM <i>realizadas como estándar de atención médica dentro de 21 días antes de la firma del FCI</i> , siempre que sean de calidad aceptable y cubran las áreas anatómicas antes mencionadas.	Se agregó el lineamiento respecto de las pruebas históricas.
Sección 12.6	Se obtendrá una evaluación por TC interina (PET - TC también aceptable según los lineamientos locales) en el Día 18 $\pm$ 2 días del Ciclo 2.	Se obtendrá una evaluación por TC interina (PET - TC también aceptable según los lineamientos locales) en el Día 18 $\pm$ 3 días del Ciclo 2.	Se agregó el lineamiento respecto de las pruebas históricas.
Sección 12.8, Tabla 13 Nota al pie h	Se permite el uso de un ecocardiograma <del>histórico</del> o una exploración MUGA dentro de un máximo de 21 días antes de la firma del FCI	Se permite el uso de <i>exploraciones históricas como un ECG</i> , un ecocardiograma o una exploración MUGA <i>realizadas como estándar de atención médica</i> dentro de un máximo de 21 días antes de la firma del FCI.	Se agregó el lineamiento respecto de las pruebas históricas.
Sección 12.12, Tabla 13 Nota al pie h	-	<i>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.</i>	Se agregó el lineamiento respecto de las pruebas históricas.
Sección 12.18	Además, se puede realizar un "Perfilado Personalizado del Cáncer Mediante Secuenciación Profunda" (CAPP-Seq) en el ADNtc para investigar la posible variabilidad de PK y farmacodinamia como consecuencia de la heterogeneidad genética, así como las variaciones genéticas que conducen a diferencias interindividuales en respuesta al tratamiento.	Además, se puede realizar <i>la Secuenciación del genoma completo/secuenciación del exoma completo (WGS/WES) y secuenciación dirigida</i> en el ADNtc para <i>caracterizar la firma molecular del LDCBG en la sangre, proporcionar un perfil molecular exhaustivo del LDCBG e</i> investigar las posibles variaciones genéticas que conducen a diferencias interindividuales en respuesta al tratamiento. <i>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.</i>	Se eliminó CAPP-Seq modificado. Se agregó secuenciación WGS/WES y se secuenciación dirigida en el ADNtc.
Sección 12.18	-	<i>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.</i>	Se actualizó el procedimiento de la biopsia.
Sección 12.18	-	<i>En cualquier momento durante el ensayo, el patrocinador puede decidir suspender o poner fin a las evaluaciones de biomarcadores exploratorios.</i>	Se agregó el lineamiento respecto de la suspensión/finalización de las evaluaciones de biomarcadores exploratorios.
Sección 13 Tabla 13, <b>Eventos adversos</b>	Eventos adversos (EA, EAS y AESI) y presentación de informes de embarazos	Eventos adversos (EA, EAS y AESI <i>considerados relacionados con el fármaco en estudio</i> ) y presentación de informes de embarazos	Se aclaró la relación con el fármaco del estudio.

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)	Texto nuevo (Versión 4.0)	Fundamento
Sección 13 Tabla 13	-	ADNtc para perfilado molecular <i>X1 en el C1 D1, C2 D2, C4 D1 y X en el FdT/ETD</i>	Se agregó la evaluación.
Sección 13 Tabla 13	CAPP-Seq modificado en ADNtc en el momento de la recaída/ refractariedad (sangre, central) X en el momento de la recaída/refractariedad	<i>ADNtc para perfilado molecular en el momento de la recaída (sangre, central)</i>	Se modificaron las pruebas para perfilado molecular.
Sección 13 Tabla 13, Nota al pie c; Sección 16.6	...la edad, el sexo,...	...la edad, el <i>género</i> ...	Se modificó la redacción.
Sección 13 Tabla 13 Nota al pie i	-	Biopsia opcional en la recaída para evaluar la transformación de la enfermedad.	Se actualizó el procedimiento de la biopsia.
Sección 13 Tabla 13 Nota al pie i	En forma alternativa, por lo menos 2-3 biopsias con aguja gruesa son deseables.	En forma alternativa, por lo menos <b>4-6</b> biopsias con aguja gruesa son deseables. <i>No se aceptan las aspiraciones con aguja fina.</i>	Se actualizó el procedimiento de la biopsia.
Sección 13 Tabla 13 Nota al pie p, Tabla 14 Notas al pie i	-	<i>Solo un número limitado de pacientes será considerado para estas evaluaciones.</i>	Se agregó la población de pacientes para inmunofenotipificación y recuento de células NK, T y B.
Sección 13 Tabla 13, <b>Anticuerpos contra tafasitamab (central)</b>	<i>X1 en el Día 1 del Ciclo 3</i>	<i>X1 en el Ciclo 1, D15; Ciclo 2, D8; Ciclo 4, D1; Ciclo 6, D1</i>	Se modificaron los momentos de las pruebas.
Sección 13 Tabla 13, <b>PK para tafasitamab (central)</b>	<i>X2 en el Ciclo 3, D1; Ciclo 5, D1</i>	<i>X1 en el Ciclo 1, D15; Ciclo 2, D8; Ciclo 3, D1; Ciclo 3, D15; Ciclo 5, D1</i> <i>X2 en el Ciclo 4, D1; Ciclo 6, D1</i>	Se modificaron los momentos de las pruebas.
Sección 13 Tabla 13, Nota al pie b	Por lo tanto, el Día 8 o el Día 15 de tafasitamab/ placebo se puede retrasar 2 días como máximo, <del>de lo contrario, se puede omitir el Día 8 o el Día 15 de tafasitamab.</del>	Por lo tanto, el Día 8 o el Día 15 de tafasitamab/ placebo se puede retrasar 2 días como máximo.	Se aclaró el retraso de la dosis para tafasitamab/ placebo.

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)	Texto nuevo (Versión 4.0)	Fundamento
Sección 13 Tabla 13 Notas al pie 1 y m	Las muestras para bioquímica sérica pueden obtenerse dentro de las 24 horas previas a la administración del medicamento del estudio.	Las muestras para bioquímica sérica pueden obtenerse dentro de los 2 días previos a la administración del medicamento del estudio.	Se extendió el marco temporal para las muestras de hematología y bioquímica en suero locales antes de la dosificación por motivos logísticos.
Sección 13 Tabla 14	Eventos adversos (EAS considerados relacionados con el medicamento del estudio y <del>AESI</del> ) y presentación de informes de embarazos	Eventos adversos (EAS y <b>AESI</b> considerados relacionados con el medicamento del estudio) y presentación de informes de embarazos	Se aclaró la redacción.
Sección 13 Tabla 14	-	<b>Utilización de Recursos Médicos en FU1-FU14 y en la Visita de seguimiento de la terminación anticipada</b>	Se agregó una nueva evaluación para el período de seguimiento posterior al tratamiento.
Sección 13 Tabla 14	-	<b>ADNtc para perfilado molecular X en FU2, FU4, FU6</b>	Se agregó la evaluación.
Sección 13 Tabla 14	<del>CAPP-Seq modificado en ADNtc en el momento de la recaída/refractariedad(sangre, central)</del>	<b>ADNtc para perfilado molecular</b> en el momento de la recaída (sangre, central): <b>Se eliminó la X en Ext FU</b>	Se modificaron los tiempos y las pruebas para perfilado molecular.
Sección 13 Tabla 14, Anticuerpos contra tafasitamab (central) y PK para tafasitamab (central)	-	<b>X en FU2</b>	Se modificaron los momentos de las pruebas.
Sección 13 Tabla 14, Documentación de NALT	-	<b>X en Ext FU</b>	Se agregó una aclaración sobre los eventos que conducen al inicio del período de seguimiento extendido.

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)	Texto nuevo (Versión 4.0)	Fundamento
Sección 13 Tabla 14, Evaluación de la respuesta de la enfermedad	-	<i>X en Ext FU</i>	Se agregó una aclaración sobre los eventos que conducen al inicio del período de seguimiento extendido.
Sección 13 Tabla 14, Tejido tumoral en el momento de la recaída/progresión (opcional)	-	<i>(X) en la Visita de seguimiento de la terminación anticipada</i>	Se actualizó el procedimiento de la biopsia.
Sección 13 Tabla 14 Nota al pie k	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.	<i>En la recaída para evaluar las transformaciones de la enfermedad;</i> 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. <i>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.</i>	Se actualizó el procedimiento de la biopsia.
Sección 13 Tabla 14 Nota al pie l	-	<i>Una vez que el paciente a ingresado en el período de seguimiento extendido, no se realizará la visita de seguimiento de la terminación anticipada.</i>	Se agregó una aclaración sobre los eventos que conducen al inicio del período de seguimiento extendido.
Sección 14.2.1	... y todos los EA considerados clínicamente significativos o que cumplen con los criterios de EAS/ AESI deben ser objeto de seguimiento hasta que se conozca el desenlace.	... y todas las <b>anomalías</b> consideradas clínicamente significativas o que cumplen con los criterios de EAS/ AESI deben ser objeto de seguimiento hasta que se conozca el desenlace	Se aclaró la redacción.
Sección 14.2.3, Núm. 5 (Desenlace)	El Investigador Principal o su persona designada deben evaluar cada EA para determinar lo siguiente: ... Todos los EAS deben ser objeto de seguimiento...	Todos los EAS y <b>AESI</b> deben ser objeto de seguimiento...	Se agregaron los AESI al seguimiento.
Sección 14.2.4	NOTA: La presentación de los informes de seguimiento de EAS se debe cargar dentro de un plazo de 24 horas.	NOTA: La presentación de los informes de seguimiento de EAS <b>y/o AESI</b> se deben cargar dentro de un plazo de 24 horas.	Se agregaron los AESI al seguimiento.
Sección 16.8, 18	-	<i>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.</i>	Se aclaró la presentación de resúmenes en el análisis interino y en el análisis primario.

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)	Texto nuevo (Versión 4.0)	Fundamento
Sección 16.9 Tabla 17	Eventos de SG esperados en el momento del Análisis Final (62 meses desde la FPFV)	Eventos de SG esperados en el momento del Análisis Final	Se eliminó el momento de la tabla.
Sección 16.10	-	<i>Se informarán los IC del 95%.</i>	Se especificó el informe de los IC.
Sección 16.11	Los detalles de las reglas de imputación de los valores faltantes se analizarán en el SAP.	<p><i>No se imputarán los datos faltantes relativos a datos demográficos, características basales, antecedentes de la enfermedad y resultados de los cuestionarios sobre calidad de vida.</i></p> <p><i>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.</i></p> <p><i>Para otras variables, los detalles de las reglas de imputación de los valores faltantes, p. ej.: fechas parcialmente faltantes, se analizarán en el SAP.</i></p>	Se aclaró el manejo de datos faltantes para el análisis.
Sección 16.13.2	<p>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 de la enfermedad...</p> <p>Si el paciente inicia un tratamiento nuevo contra el linfoma (medicación, radioterapia o cirugía), la fecha de censura es la fecha de la última evaluación adecuada del tumor...</p> <p>La fecha de la última evaluación tumoral adecuada ...</p>	<p>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 <i>adecuada</i> de la enfermedad...</p> <p>Si el paciente inicia un NALT (medicación, radioterapia o cirugía), la fecha de censura es la fecha de la última evaluación adecuada <i>de la enfermedad</i>...</p> <p>La fecha de la última evaluación adecuada <i>de la enfermedad</i>...</p> <p><i>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 Plan de Análisis Estadístico 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.</i></p> <p><i>El análisis de sensibilidad se puede realizar utilizando reglas de censura alternativas.</i></p>	Se aclaró el análisis del criterio de valoración primario.
Sección 16.13.3 Tabla 19, DoCR según el INV	<p>...hasta la fecha de progresión, recaída, muerte por cualquier causa o comienzo del siguiente tratamiento contra el linfoma,...</p> <p>En el caso de los pacientes que logran una RC pero que no han progresado, que no hayan presentado recaída, fallecido o iniciado un tratamiento nuevo contra el linfoma...</p>	<p>...hasta la fecha de progresión, recaída, o muerte por cualquier causa,...</p> <p>En el caso de los pacientes que logran una RC pero que no han progresado, recaído, o fallecido,...</p>	Se eliminó el inicio de un tratamiento nuevo contra el linfoma de la definición de duración de la respuesta completa.

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)	Texto nuevo (Versión 4.0)	Fundamento
Sección 16.13.4 Tabla 20	Encabezado: Análisis  -	Encabezado: <i>Definición</i> /Análisis  <i>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 (Cheson et al., 2014; Apéndice F), o muerte por cualquier causa, lo que se produzca antes.</i>  <i>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 (Cheson et al., 2014; Apéndice F), inicio de un NALT (incluidos medicación, radiación o cirugía) o muerte por cualquier causa, lo que se produzca primero.</i>  <i>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.</i>	Se agregaron los análisis de los criterios de valoración exploratorios.
Sección 16.13.5 Tabla 21, Subgrupos Preseleccionados, Núm. 2	Subtipos histológicos, <del>determinados localmente</del> (LDCBG NOS en comparación con HGBL en comparación con otros subtipos).	Subtipos histológicos (LDCBG NOS en comparación con HGBL en comparación con otros subtipos).	Se eliminó “determinados localmente” de los subtipos históricos.
Sección 16.13.6.1, Núm. 5 y 6	-	<i>5. Para investigar la suposición de riesgos proporcionales, se aplicará una prueba de la bondad del ajuste basada en los residuos de Schoenfeld (Kleinbaum &amp; 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 índice de riesgo promedio (Mukhopadhyay et al., 2020).</i>  <i>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.</i>	Se agregaron los análisis para los criterios de valoración de tiempo hasta el evento.

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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

Sección	Texto anterior (Versión 2.0)	Texto nuevo (Versión 4.0)	Fundamento
Sección 16.14	El análisis proporcionará una comprensión de la PK poblacional de tafasitamab y determinará la influencia de factores intrínsecos y extrínsecos (tales como, entre otros, la edad, el sexo, la raza, el nivel de función hepática o renal y la presencia de anticuerpos contra el medicamento) <del>que pueden influir en la variabilidad de la PK.</del> 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.	El análisis proporcionará una comprensión de la PK poblacional de tafasitamab y determinará la influencia de factores intrínsecos y extrínsecos <b>que pueden influenciar la variabilidad PK. Por lo tanto, se investigará el impacto de las diferentes covariables categóricas o continuas</b> , tales como, entre otras, la edad, el <b>género</b> , la raza, <b>el origen étnico</b> , el nivel de función hepática o renal y la presencia de anticuerpos contra el medicamento <b>en los valores derivados del modelo PK poblacional para depuración y volumen de distribución.</b> 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.  <b>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.</b>	Se agregaron los análisis planificados para la población PK.
Sección 16.16.3	Para cada variable de laboratorio clínico y cada punto temporal, se resumirán los siguientes criterios de valoración de seguridad 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, superior al 40% y al 80% del intervalo de los límites normales (no aplicable a los parámetros cualitativos).  2. La aparición de valores posteriores a la administración que sean cambios superiores al 80% del intervalo de los límites normales (no aplicable a los parámetros cualitativos).	<b>Los valores absolutos de laboratorio y el cambio desde el punto basal se resumirán por visita.</b>	Se actualizó el resumen de laboratorio clínico.
Sección 17.1	-	<b>Para los requisitos de informes regulatorios de la UE, el primer acto de reclutamiento se define como la fecha de activación de primer centro.</b>	Se agregó la definición regulatoria de la UE.
Sección 21.9, Apéndice I	Muestra de prueba FACT-Lym del 16 de noviembre de 2007.	Se reemplazó por la versión 4 de la muestra de prueba FACT-Lym	Se actualizó la muestra de prueba por la versión más reciente.

Protocolo MOR208C310.

Resumen de cambios al Protocolo de la Versión 2.0 a la Versión 4.0 de fecha 17 de junio de 2021.

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