

MÉTODOS PARA ADMINISTRAR UN ANTICUERPO ANTI-CD38 PARA TRATAR EL MIELOMA MÚLTIPLE

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud de Patente Europea No. EP20305223.8, presentada el 3 de marzo, 2020; Solicitud Provisional de EE. UU. No. 62/899.088, presentada el 11 de septiembre, 2019; Solicitud Provisional de EE. UU. No. 62/860.739 presentada el 12 de junio, 2019; y Solicitud Provisional de EE. UU. No. 62/847.825, presentada el 14 de mayo, 2019, los contenidos de cada una de las cuales se incorporan en la presente memoria por referencia en su totalidad.

ENVÍO DEL LISTADO DE SECUENCIAS EN ARCHIVO DE TEXTO ASCII

[0002] El contenido del siguiente envío en archivo de texto ASCII se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad: una forma legible con ordenador (CRF) del Listado de Secuencias (nombre del archivo: 183952031741SEQLIST.TXT, fecha de grabación: 12 de mayo, 2020, tamaño: 11 KB).

CAMPO DE LA INVENCION

[0003] La presente descripción se refiere a métodos para tratar el mieloma múltiple mediante la administración de un anticuerpo anti-CD38.

ANTECEDENTES

[0004] Los anticuerpos terapéuticos han mejorado las opciones para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recidivante y/o refractario (RRMM). Sin embargo, los anticuerpos terapéuticos se administran típicamente mediante infusión intravenosa, y las reacciones a la infusión (IR) son un efecto secundario reportado comúnmente. Los síntomas de la IR (p. ej., erupción, urticaria, eritema, cambios en la frecuencia cardíaca y/o presión sanguínea, fiebre, disnea, y/o náuseas) requieren una gestión rápida para evitar eventos adversos graves, incluyendo la muerte. Las estrategias para mitigar el riesgo de IR (o IR leves que se resuelven) incluyen ralentizar la tasa de infusión, interrumpir temporalmente la infusión, y/o dividir la dosis de la infusión en dos o más días consecutivos. Sin embargo, las infusiones intravenosas largas y/o frecuentes pueden ser costosas, onerosas, e inconvenientes para los pacientes, dando lugar a un cumplimiento reducido con el régimen de tratamiento. Además, las infusiones IV largas y/o frecuentes requieren estancias hospitalarias prolongadas y mayores tiempos de observación, incrementando por tanto las cargas de trabajo de los empleados de los hospitales. Lo que se necesita en la técnica son métodos seguros y efectivos para administrar un anticuerpo terapéutico para el tratamiento de RRMM que también sean más convenientes para los pacientes, médicos, y demás personal médico.

RESUMEN BREVE

[0005] En algunas realizaciones, se proporciona un anticuerpo anti-CD38 para su uso en un método para tratar a un individuo que lo necesita, comprendiendo el método administrar al individuo al menos una primera infusión intravenosa del anticuerpo anti-CD38, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de al menos 10 mg/kg, en donde la dosis del anticuerpo anti-CD38 está en un volumen de 250 ml, y en donde el anticuerpo anti-CD38 comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., la administración del anticuerpo anti-CD38) es para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, opcionalmente en donde la enfermedad o trastorno es mieloma múltiple. En algunas realizaciones, se proporciona un método para administrar un anticuerpo anti-CD38 a un individuo humano que lo necesita, que comprende administrar al individuo al menos una primera infusión intravenosa del anticuerpo anti-CD38, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de al menos 10 mg/kg, en donde la dosis del anticuerpo anti-CD38 está en un volumen de 250 ml, y en donde el anticuerpo anti-CD38 comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6). En algunas realizaciones, la administración del anticuerpo anti-CD38 es para el tratamiento del mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es isatuximab.

[0006] En algunas realizaciones, la primera infusión intravenosa del anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo a una tasa de infusión de 25 mL/hora durante una primera hora, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 25 mL/hora cada 30 minutos después de la primera hora hasta una tasa de infusión máxima de 150 mL/hora hasta que se infunde el volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, la primera infusión del anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo a una tasa de infusión de 12,5 mL/hora durante unos primeros 30 minutos, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 25 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunde

el volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo al menos una segunda infusión intravenosa del anticuerpo anti-CD38, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de al menos 10 mg/kg en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, la segunda infusión intravenosa del anti-CD38 se administra al individuo a una tasa de infusión de 50 mL/hora durante unos primeros 30 minutos, en donde la tasa de infusión se incrementa en 50 ml/hr durante unos segundos 30 minutos, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 100 mL/hora cada 30 minutos después de los segundos 30 minutos hasta una tasa de infusión máxima de 200 mL/hora hasta que se infunde el volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, la segunda infusión intravenosa del anti-CD38 se administra al individuo a una tasa de infusión de 50 mL/hora durante unos primeros 30 minutos, 100 mL/hora durante unos segundos 30 minutos, 200 mL durante los terceros 30 minutos, y 300 mL/hora después de los terceros 30 minutos hasta que se infunde el volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, la segunda infusión intravenosa del anti-CD38 se administra al individuo a una tasa de infusión de 25 mL/hora durante unos primeros 30 minutos, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 50 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunde el volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo al menos una tercera infusión intravenosa del anticuerpo anti-CD38, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de al menos 10 mg/kg en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, la tercera infusión intravenosa del anti-CD38 se administra al individuo a una tasa de infusión de 200 ml/hora hasta que se infunde el volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, la tercera infusión intravenosa del anti-CD38 se administra al individuo a una tasa de infusión de 100 ml/hora durante unos primeros 30 minutos, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 50 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunde el volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una cuarta infusión intravenosa del anticuerpo anti-CD38, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de al menos 10 mg/kg en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, la cuarta infusión intravenosa del anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo a una tasa de infusión de 200 ml/hora hasta que se infunde el volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, la cuarta infusión intravenosa del anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo a una tasa de infusión de 100 ml/hora durante unos primeros 30 minutos, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 50 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunde el volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra en un primer ciclo de 28 días, en donde la primera infusión intravenosa del anticuerpo anti-CD38 se administra en el Día 1, la segunda infusión intravenosa del anticuerpo anti-CD38 se administra en el Día 8, la tercera infusión intravenosa del anticuerpo anti-CD38 se administra en el Día 15, y la cuarta infusión intravenosa del anticuerpo anti-CD38 se administra en el Día 22 el primer ciclo de 28 días.

[0007] En algunas realizaciones, el método comprende administrar al individuo una o más

infusiones intravenosas posteriores del anticuerpo anti-CD38 después de la cuarta infusión intravenosa, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de al menos 10 mg/kg en un volumen de 250 ml para cada una de la una o más infusiones intravenosas posteriores. En algunas realizaciones, cada una de la una o más infusiones intravenosas posteriores del anticuerpo anti-CD38 después de la cuarta infusión intravenosa se administra al individuo a una tasa de infusión de 200 ml/hora hasta que se infunde el volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, cada una de la una o más infusiones intravenosas posteriores del anticuerpo anti-CD38 después de la cuarta infusión intravenosa se administra al individuo a una tasa de infusión de 100 ml/hora durante unos primeros 30 minutos, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 50 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunde el volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra en uno o más ciclos de 28 días posteriores después del primer ciclo de 28 días, en donde cada una de la una o más infusiones intravenosas posteriores del anticuerpo anti-CD38 después de la cuarta infusión intravenosa se administra en los Días 1 y 15 de cada uno del uno o más ciclos de 28 días posteriores después del primer ciclo de 28 días.

[0008] En algunas realizaciones, se proporciona un anticuerpo anti-CD38 para su uso en un método para tratar a un individuo que lo necesita, comprendiendo el método administrar al individuo al menos tres infusiones intravenosas del anticuerpo anti-CD38, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de al menos 10 mg/kg, en donde la dosis del anticuerpo anti-CD38 está en un volumen de 250 ml, y en donde el anticuerpo anti-CD38 comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6); en donde la primera infusión intravenosa del anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo a una tasa de infusión de 25 mL/hora durante una primera hora, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 25 mL/hora cada 30 minutos después de la primera hora hasta una tasa de infusión máxima de 150 mL/hora hasta que se infunde el volumen de 250 ml; en donde la segunda infusión intravenosa del anti-CD38 se administra al individuo a una tasa de infusión de 50 mL/hora durante unos primeros 30 minutos, en donde la tasa de infusión se incrementa en 50 ml/hr unos segundos 30 minutos, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 100 mL/hora cada 30 minutos después de los segundos 30 minutos hasta una tasa de infusión máxima de 200 mL/hora hasta que se infunde el volumen de 250 ml; y en donde la tercera infusión intravenosa del anti-CD38 se administra al individuo a una tasa de infusión de 100 ml/hora durante unos primeros 30 minutos, y en donde la tasa de infusión se

incrementa en 50 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunde el volumen de 250 ml.

[0009] En algunas realizaciones, se proporciona un método para administrar un anticuerpo anti-CD38 a un individuo humano que lo necesita, que comprende administrar al individuo al menos tres infusiones intravenosas del anticuerpo anti-CD38, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de al menos 10 mg/kg, en donde la dosis del anticuerpo anti-CD38 está en un volumen de 250 ml, y en donde el anticuerpo anti-CD38 comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6); en donde la primera infusión intravenosa del anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo a una tasa de infusión de 25 mL/hora durante una primera hora, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 25 mL/hora cada 30 minutos después de la primera hora hasta una tasa de infusión máxima de 150 mL/hora hasta que se infunde el volumen de 250 ml; en donde la segunda infusión intravenosa del anti-CD38 se administra al individuo a una tasa de infusión de 50 mL/hora durante unos primeros 30 minutos, en donde la tasa de infusión se incrementa en 50 ml/hr unos segundos 30 minutos, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 100 mL/hora cada 30 minutos después de los segundos 30 minutos hasta una tasa de infusión máxima de 200 mL/hora hasta que se infunde el volumen de 250 ml; y en donde la tercera infusión intravenosa del anti-CD38 se administra al individuo a una tasa de infusión de 100 ml/hora durante unos primeros 30 minutos, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 50 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunde el volumen de 250 ml.

[0010] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es isatuximab. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, opcionalmente en donde la enfermedad o trastorno es mieloma múltiple. En algunas realizaciones, la administración del anticuerpo anti-CD38 es para el tratamiento del mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar al individuo una o más infusiones intravenosas posteriores del anticuerpo anti-CD38 después de la tercera infusión intravenosa, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de al menos 10 mg/kg en un volumen de 250 ml para cada una de la una o más infusiones intravenosas posteriores. En algunas realizaciones, cada una de la una o más infusiones intravenosas posteriores del anticuerpo anti-CD38 después de la tercera infusión intravenosa se administra al individuo a una tasa de infusión de 200 ml/hora hasta que se infunde el volumen de 250 ml.

[0011] En algunas realizaciones, se proporciona un anticuerpo anti-CD38 para su uso en un método para tratar a un individuo que lo necesita, comprendiendo el método administrar el anticuerpo anti-CD38 al individuo mediante infusión intravenosa, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de al menos 10 mg/kg, en donde el volumen de cada dosis del anticuerpo anti-CD38 es 250 ml, y en donde el anticuerpo anti-CD38 comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., la administración del anticuerpo anti-CD38) es para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, opcionalmente en donde la enfermedad o trastorno es mieloma múltiple. En algunas realizaciones, se proporciona un método para administrar un anticuerpo anti-CD38 a un individuo que lo necesita, que comprende administrar el anticuerpo anti-CD38 al individuo mediante infusión intravenosa, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de al menos 10 mg/kg, en donde el volumen de cada dosis del anticuerpo anti-CD38 es 250 ml, y en donde el anticuerpo anti-CD38 comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6). En algunas realizaciones, la administración del anticuerpo anti-CD38 es para el tratamiento del mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es isatuximab.

[0012] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra en un primer ciclo de 28 días, y el anticuerpo anti-CD38 se administra en los Días 1, 8, 15, y 22 del primer ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 1 del primer ciclo de 28 días) a una tasa de infusión de 25 mL/hora durante una primera hora, y la tasa de infusión se incrementa en 25 mL/hora cada 30 minutos después de la primera hora hasta una tasa de infusión máxima de 150 mL/hora hasta que se infunde la dosis de 250 ml del anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 1 del primer ciclo de 28 días) a una tasa de infusión

de 12,5 mL/hora durante unos primeros 30 minutos, y la tasa de infusión se incrementa en 25 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunde la dosis de 250 ml del anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 8 del primer ciclo de 28 días a una tasa de infusión de 50 mL/hora durante unos primeros 30 minutos, en donde la tasa de infusión se incrementa en 50 ml/hr durante los siguientes 30 minutos, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 100 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 60 minutos hasta una tasa de infusión máxima de 200 mL/hora hasta que se infunde el volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 8 del primer ciclo de 28 días a una tasa de infusión de 50 mL/hora durante unos primeros 30 minutos, 100 mL/hora durante unos segundos 30 minutos, 200 mL durante los terceros 30 minutos, y 300 mL/hora después de los terceros 30 minutos hasta que se infunde la dosis de 250 ml del anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 8 del primer ciclo de 28 días a una tasa de infusión de 25 mL/hora durante unos primeros 30 minutos, y la tasa de infusión se incrementa en 50 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunde la dosis de 250 ml del anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 15 del primer ciclo de 28 días a una tasa de infusión de 200 ml/hora hasta que se infunde la dosis de 250 ml del anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 15 del primer ciclo de 28 días a una tasa de infusión de 100 ml/hora durante unos primeros 30 minutos, y la tasa de infusión se incrementa en 50 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunde la dosis de 250 ml del anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 22 del primer ciclo de 28 días a una tasa de infusión de 200 ml/hora hasta que se infunde la dosis de 250 ml del anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 22 del primer ciclo de 28 días a una tasa de infusión de 100 ml/hora durante unos primeros 30 minutos, y la tasa de infusión se incrementa en 50 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunde la dosis de 250 ml del anticuerpo anti-CD38.

[0013] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra además en uno o más ciclos de 28 días posteriores, y el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de al menos 10 mg/kg en los Días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días posterior, el volumen de cada dosis del anticuerpo anti-CD38 administrado en el uno o más ciclos posteriores es 250 ml. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 1 de cada ciclo de 28 días posterior a una tasa de infusión de 200 ml/hora hasta que se infunde la dosis de 250 ml del anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra al

individuo mediante infusión intravenosa en el Día 1 de cada ciclo de 28 días posterior a una tasa de infusión de 100 ml/hora durante unos primeros 30 minutos, y la tasa de infusión se incrementa en 50 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunde la dosis de 250 ml del anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 15 de cada ciclo de 28 días posterior a una tasa de infusión de 200 ml/hora hasta que se infunde la dosis de 250 ml del anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 15 de cada ciclo de 28 días posterior a una tasa de infusión de 100 ml/hora durante unos primeros 30 minutos, y la tasa de infusión se incrementa en 50 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunde la dosis de 250 ml del anticuerpo anti-CD38.

[0014] En algunas realizaciones, se proporciona un anticuerpo anti-CD38 para su uso en un método para tratar a un individuo que lo necesita, comprendiendo el método administrar de forma segura al individuo al menos una primera dosis del anticuerpo anti-CD38 mediante infusión intravenosa, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de al menos 10 mg/kg en un volumen de 250 ml, en donde la primera dosis se infunde durante una duración de aproximadamente 1,5 y aproximadamente 6,5 horas, y en donde el anticuerpo anti-CD38 comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., la administración del anticuerpo anti-CD38) es para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, opcionalmente en donde la enfermedad o trastorno es mieloma múltiple. En algunas realizaciones, se proporciona un método para administrar de forma segura un anticuerpo anti-CD38 a un individuo humano que lo necesita, que comprende administrar al individuo al menos una primera dosis del anticuerpo anti-CD38 mediante infusión intravenosa, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de al menos 10 mg/kg en un volumen de 250 ml, en donde la primera dosis se infunde durante una duración de aproximadamente 1,5 y aproximadamente 6,5 horas, y en donde el anticuerpo anti-CD38 comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ

ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6). En algunas realizaciones, la administración del anticuerpo anti-CD38 es para el tratamiento del mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es isatuximab.

[0015] En algunas realizaciones, al menos una segunda dosis del anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo mediante infusión intravenosa, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de al menos 10 mg/kg en un volumen de 250 ml, en donde la segunda dosis se infunde durante una duración de aproximadamente 0,5 y aproximadamente 3.5 horas. En algunas realizaciones, al menos una tercera dosis del anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo mediante infusión intravenosa, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de al menos 10 mg/kg en un volumen de 250 ml, en donde la tercera dosis se infunde durante una duración de aproximadamente 0,5 y aproximadamente 1,5 horas. En algunas realizaciones, cada dosis de al menos 10 mg/kg de anticuerpo anti-CD38 en un volumen de 250 ml después de la tercera dosis se infunde durante una duración entre aproximadamente 0,5 horas y aproximadamente 1,5 horas. En algunas realizaciones de cualquiera de los métodos de la presente memoria, la dosis de anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) es 10 mg/kg o 20 mg/kg

[0016] En algunas realizaciones, la administración del anticuerpo anti-CD38 no da lugar a que el individuo experimente una reacción a la infusión (IR). En algunas realizaciones, la administración del anticuerpo anti-CD38 no da lugar a que el individuo experimente una IR con una gravedad mayor de Grado 1. En algunas realizaciones, la administración del anticuerpo anti-CD38 no da lugar a que el individuo experimente una IR de Grado 2 o con una gravedad mayor. En algunas realizaciones, el individuo no recibe premedicación con uno o más de un analgésico, un antiácido, un agente antiinflamatorio, un antihistamínico anterior para el propósito de prevenir o minimizar una reacción a la infusión antes de la administración del anticuerpo anti-CD38 mediante infusión intravenosa.

[0017] En algunas realizaciones, se proporciona una bolsa intravenosa (IV) que contiene 250 mls de una dosis de 10 mg/kg de un anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la dosis de 10 mg/kg del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se calcula sobre la base del peso del paciente al que se va a administrar el anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se diluye a partir de una formulación concentrada (p. ej., una formulación descrita en la presente memoria) en cloruro de sodio al 0,9 %, glucosa al 5 %, o dextrosa al 5 %. En algunas realizaciones, la bolsa contiene entre aproximadamente 360 mg y aproximadamente 1.600 mg, entre aproximadamente 450 mg y aproximadamente 16.000 mg, entre aproximadamente 450 mg y 1.140 mg, o entre aproximadamente 450 mg y aproximadamente 910 mg, incluyendo cualquier rango entre estos valores. En algunas realizaciones, la bolsa intravenosa que contiene la dosis de 10 mg/kg del anticuerpo anti-CD38 en el volumen de 250 ml comprende además cloruro de sodio al 0,9 % o dextrosa al 5 %.

[0018] En algunas realizaciones, se proporciona un anticuerpo anti-CD38 para su uso en un método para tratar el mieloma múltiple en un individuo, que comprende administrar al individuo un anticuerpo anti-CD38 que comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6), pomalidomida, y dexametasona, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra en ciclos de 28 días; en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra en los Días 1, 8, 15, y 22 de un primer ciclo de 28 días; en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra en los Días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días después del primer ciclo de 28 días; y en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de 10 mg/kg o 20 mg/kg.

[0019] En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar a un individuo humano que tiene mieloma múltiple, que comprende administrar al individuo un anticuerpo anti-CD38 que comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6), pomalidomida, y dexametasona, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra en ciclos de 28 días; en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra en los Días 1, 8, 15, y 22 de un primer ciclo de 28 días; en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra en los Días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días después del primer ciclo de 28 días; y en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de 10 mg/kg o 20 mg/kg.

[0020] En algunas realizaciones, el individuo tiene al menos una anomalía citogenética de alto riesgo seleccionada de: delección 17p, translocación 4(4; 14), y translocación t(14;16). En algunas realizaciones, el individuo tiene al menos dos anomalías citogenéticas de alto riesgo.

[0021] En algunas realizaciones, el mieloma múltiple es mieloma múltiple recidivante/refractario. En algunas realizaciones, el individuo era refractario a la terapia anterior más reciente para el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el individuo es refractario a lenalidomida. En algunas realizaciones, la terapia anterior más reciente del individuo para el mieloma múltiple era lenalidomida. En algunas realizaciones, el individuo es refractario a un inhibidor del

proteasoma. En algunas realizaciones, la terapia anterior más reciente del individuo era un inhibidor del proteasoma. En algunas realizaciones, el inhibidor del proteasoma se selecciona del grupo que consiste en: bortezomib, carfilzomib, marizomib, oprozomib, e ixazomib. En algunas realizaciones, el individuo recibió terapia anterior con lenalidomida y un inhibidor del proteasoma, y la lenalidomida se administraron al individuo en combinación. En algunas realizaciones, el individuo recibió terapia anterior con lenalidomida y un inhibidor del proteasoma, y la lenalidomida se administraron al individuo separadamente (p. ej., cada uno durante una línea de terapia anterior diferente). En algunas realizaciones, el individuo ha recibido al menos dos terapias anteriores para el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el individuo ha recibido al menos tres terapias anteriores para el mieloma múltiple.

[0022] En algunas realizaciones, el individuo tiene un trastorno respiratorio, torácico, y/o mediastinal. En algunas realizaciones, el trastorno respiratorio es trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC). En algunas realizaciones, el trastorno respiratorio es asma. En algunas realizaciones, el trastorno respiratorio es broncoespasmo.

[0023] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra al individuo conjuntamente con al menos un agente adicional. En algunas realizaciones, el al menos un agente adicional comprende un fármaco inmunomodulador. En algunas realizaciones, el fármaco inmunomodulador es lenalidomida o pomalidomida. En algunas realizaciones, el al menos un agente adicional comprende un inhibidor del proteasoma. En algunas realizaciones, el inhibidor del proteasoma es bortezomib, carfilzomib, marizomib, oprozomib, e ixazomib. En algunas realizaciones, el al menos un agente adicional comprende un corticosteroide. En algunas realizaciones, el corticosteroide es dexametasona.

[0024] En algunas realizaciones, se proporciona un kit que comprende isatuximab para tratar a un individuo que tiene mieloma múltiple según un método de una realización proporcionada en la presente memoria.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0025] La **FIG. 1** proporciona un esquema del diseño del estudio del ensayo clínico descrito en el *Ejemplo 1A*.

[0026] La **FIG. 2** muestra el porcentaje de pacientes que experimentaron una reacción a la infusión (IR) de Grado 2 o Grado 3 por número de infusiones en el ensayo clínico descrito en el Ejemplo 1B (tasa de infusión de isatuximab medida como ml/h) en comparación con el porcentaje de pacientes que experimentaron una reacción a la infusión (IR) de Grado 2 o Grado 3 por número de infusiones en un ensayo paralelo en el que el isatuximab se administró según un protocolo de infusión estándar (tasa de infusión medida como mg/h).

[0027] La **FIG. 3** proporciona la mediana de la duración (horas) de las infusiones de isatuximab en el ensayo clínico descrito en el Ejemplo 1B en comparación con la mediana de la duración (horas) de la infusión de isatuximab en un ensayo clínico paralelo en el que el isatuximab se administró según un protocolo de infusión estándar.

[0028] La **FIG. 4** proporciona el modelo Logit Emax que describe mejor la relación entre la exposición a isatuximab y la ORR en los estudios de modelización descritos en el Ejemplo 2. CT4W = Cvalle a las 4 semanas.

[0029] La **FIG. 5** proporciona la distribución de respondedores y no respondedores por cuartiles de CT4W en los estudios de modelización descritos en el Ejemplo 2. BOR = Mejor respuesta global.

[0030] La **FIG. 6** proporciona la relación predicha entre la probabilidad de respuesta y CT4W en los estudios de modelización descritos en el Ejemplo 2. BMPC = porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea.

[0031] La **FIG. 7** proporciona un modelo de enfermedad, incluyendo un inhibidor del crecimiento tumoral (TGI) dirigido por exposición y un modelo de farmacocinética de los estudios de modelización descritos en el Ejemplo 2. Las cinéticas de la proteína M en suero se describen adecuadamente por el modelo de TGI dirigido por exposición. Se tuvieron en cuenta los abandonos usando un modelo conjunto.

[0032] La **FIG. 8** proporciona una comparación de cinética longitudinal de la proteína M en suero predicha por el modelo y observada para los regímenes de dosificación indicados.

[0033] Las **FIG. 9A-9B** proporcionan simulaciones de ensayos clínicos de monoterapia de isatuximab con los regímenes de dosificación indicados. Se simularon 5.000 ensayos clínicos de 100 pacientes cada uno. La **FIG. 9A** muestra las tasas de respuestas globales (RR) simuladas usando el modelo E-R de los estudios de modelización descritos en el Ejemplo 2. Los 100 pacientes en las simulaciones de ensayos clínicos se volvieron a muestrear de 168 pacientes reales, asumiendo que recibieron el mismo nivel de dosis para cada ensayo simulado. La **FIG. 9B** muestra los cambios porcentuales simulados de la proteína M de a ocho semanas desde la línea base usando el modelo de la proteína M en enfermedad de los estudios de modelización descritos en el Ejemplo 2. Cada simulación de ensayo clínico se basó en 122 pacientes reales, asumiendo que recibieron el mismo nivel de dosis.

[0034] La **FIG. 10** proporciona las disposiciones de los pacientes para la Fase 1 y Fase 2 del estudio descrito en el Ejemplo 3. SD = desviación estándar.

[0035] La **FIG. 11** proporciona el perfil farmacocinético de isatuximab (concentración media de isatuximab) en la Fase 1, ciclo 1 del estudio descrito en el Ejemplo 3.

[0036] La **FIG. 12** proporciona un gráfico de Swimmer para la mejor respuesta y tiempo en tratamiento en la Fase 2 del estudio descrito en el Ejemplo 2. Los pacientes se trataron con una dosis de isatuximab de 20 mg/kg QW/Q2W. AE, evento adverso; CR, respuesta completa; MR, respuesta mínima; NE, no evaluable; ORR, tasa de respuesta global; PD, enfermedad progresiva; PR, respuesta parcial; SD, enfermedad estable; UNCPD, PD no confirmada; VGPR, muy buena respuesta parcial.

[0037] Las **FIG. 13A-13B** proporcionan gráficos de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (**FIG. 13A**) y supervivencia global (**FIG. 13B**) de los pacientes tratados con isatuximab a 20 mg/kg QW/Q2W en el estudio descrito en el Ejemplo 3.

[0038] La **FIG. 14** muestra la relación entre la densidad de los receptores de CD38 y la respuesta clínica en pacientes que reciben isatuximab a una dosis de 10 mg/kg QWx4/Q2W o 20 mg/kg QWx4/Q2W.

[0039] La **FIG. 15** muestra un gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (PFS) de pacientes a los que se administró isatuximab, pomalidomida, y dexametasona, donde el isatuximab se administró a los pacientes de un volumen de infusión fijo de 250 ml.

[0040] La **FIG. 16** muestra un gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global (OS) de pacientes a los que se administró isatuximab, pomalidomida, y dexametasona, donde el isatuximab se administró a los pacientes de un volumen de infusión fijo de 250 ml.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0041] Los anticuerpos terapéuticos para el tratamiento del mieloma múltiple (incluyendo mieloma múltiple recidivante y/o refractario “RRMM”) tienen el potencial de causar reacciones a la infusión (IR) cuando se administran intravenosamente. Las IR presentan una variedad de síntomas, incluyendo, p. ej., erupción, urticaria, eritema, cambios en la frecuencia cardíaca y/o presión sanguínea, fiebre, disnea, y/o náuseas, etc.) durante o en las 24 horas de la infusión intravenosa. Las IR pueden tener un rango de gravedad desde leve a potencialmente mortal, pero en todos los casos, son esenciales una atención rápida y una respuesta inmediata a los síntomas iniciales del paciente. Se han adoptado numerosas estrategias, p. ej., incluyendo ralentizar la tasa de infusión, interrumpir la infusión, y dividir la infusión en dos o más días consecutivos, para mitigar y/o prevenir las IR. Sin embargo, dichas estrategias pueden incomodar a los pacientes e incrementar los costes médicos. Además, las estancias hospitalarias prolongadas y las visitas frecuentes al hospital incrementan la carga de trabajo del personal del hospital.

[0042] En la presente memoria se proporcionan métodos para tratar el mieloma múltiple (p. ej., RRMM) que comprenden administrar una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-CD38 (p. ej., 10 mg/kg de isatuximab) a un individuo mediante infusión intravenosa, en donde el volumen de cada infusión de anticuerpo anti-CD38 es 250 ml. El Solicitante encontró que dicho volumen fijo de

anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) puede infundirse rápidamente, disminuyendo, por tanto, significativamente la duración sin detrimento de la seguridad del paciente.

[0043] En la presente memoria también se proporcionan métodos para tratar el mieloma múltiple (p. ej., RRMM) que comprenden administrar 20 mg/kg de un anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) a un individuo en cada uno de los Días 1, 8, 15, y 22 de un primer ciclo de 28 días, y administrar además 20 mg/kg de un anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) al individuo en cada uno de los Días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días posterior después del primer ciclo de 28 días.

Definiciones

[0044] Tal y como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “una”, “un” y “el” incluyen los referentes en plural a no ser que el contenido dicte claramente otra cosa. Por tanto, por ejemplo, la referencia a “una molécula” incluye opcionalmente una combinación de dos o más de dichas moléculas, y semejantes.

[0045] El término “aproximadamente” tal y como se usa en la presente memoria se refiere al rango de error habitual para el valor respectivo ya conocido para el experto en la técnica en este campo técnico. La referencia a “aproximadamente” un valor o parámetro en la presente memoria incluye (y describe) realizaciones que están dirigidas a ese valor o parámetro *per se*. “Respuesta sostenida” se refiere al efecto sostenido sobre la prevención o retraso de la progresión de una enfermedad (p. ej., mieloma múltiple) y/o mejoría de uno o más criterios de la respuesta después del cese de un tratamiento. Por ejemplo, la respuesta al tratamiento para el mieloma múltiple puede medirse según los criterios de Kumar et al. (2016) “International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.” *Lancet Oncol.* 17(8): e328-e346) y Durie et al. (2006) “International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 20: 1467-1473. (Véase también la **Tabla 14** en la presente memoria). En algunas realizaciones, la respuesta sostenida tiene una duración de al menos la misma que la duración del tratamiento, al menos 1,5X, 2,0X, 2,5X, o 3,0X la extensión de la duración del tratamiento.

[0046] El término “formulación farmacéutica” se refiere a una preparación que está en una forma tal que permite que sea efectiva la actividad biológica del ingrediente activo, y que no contiene componentes adicionales que son inaceptablemente tóxicos para un sujeto al que se administrará la formulación. Dichas formulaciones son estériles. Los excipientes (vehículos, aditivos) “farmacéuticamente aceptables” son aquellos que pueden administrarse razonablemente a un sujeto mamífero para proporcionar una dosis efectiva del ingrediente activo empleado.

[0047] Tal y como se usa en la presente memoria, el término “tratamiento” se refiere a una intervención clínica diseñada para alterar el curso típico de la enfermedad o célula (p. ej., célula cancerosa) que se está tratando durante el curso de una patología clínica. Los efectos deseables del tratamiento incluyen la disminución de la tasa de progresión de la enfermedad, mejorar o paliar el

estado de la enfermedad, y la remisión o pronóstico mejorado. Por ejemplo, un individuo se “trata” con éxito si uno o más de los síntomas asociados con el cáncer se mitigan o eliminan, incluyendo, pero no están limitados a, reducir la proliferación de (o destruir) las células cancerosas, disminuir los síntomas que se producen por la enfermedad, incrementar la calidad de vida de aquellos que padecen de la enfermedad, disminuir la dosis de otras medicaciones requeridas para tratar la enfermedad, y/o prolongar la supervivencia de los individuos.

[0048] Tal y como se usa en la presente memoria, “retrasar la progresión de una enfermedad” significa diferir, dificultar, ralentizar, retardar, estabilizar, y/o posponer el desarrollo de la enfermedad (tal como el cáncer). Este retraso puede tener duraciones de tiempo variadas, dependiendo del historial de la enfermedad y/o del individuo que se está tratando. Como es evidente para un experto en la técnica, un retraso suficiente o significativo puede englobar, en efecto, la prevención, ya que el individuo no desarrolla la enfermedad. Por ejemplo, puede retrasarse un cáncer en estadio tardío, tal como el desarrollo de metástasis.

[0049] Una “cantidad efectiva” es al menos la cantidad mínima requerida para producir una mejoría o prevención mensurable de un trastorno particular. Una cantidad efectiva en la presente memoria puede variar según factores tales como el estadio de la enfermedad, edad, sexo, y peso del paciente, y la capacidad del anticuerpo de incitar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad efectiva es también una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del tratamiento se compensa por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Para el uso profiláctico, los resultados beneficiosos o deseados incluyen resultados tales como eliminar o reducir el riesgo, disminuir la gravedad, o retrasar el inicio de la enfermedad, incluyendo síntomas bioquímicos, histológicos y/o comportamentales de la enfermedad, enfermedad, sus complicaciones y fenotipos patológicos intermedios que se presentan durante el desarrollo de la enfermedad. Para el uso terapéutico, los resultados beneficiosos o deseados incluyen resultados clínicos tales como disminuir uno o más síntomas que se producen por la enfermedad, incrementar la calidad de vida de aquellos que padecen de la enfermedad, disminuir la dosis de otras medicaciones requeridas para tratar la enfermedad, aumentar el efecto de otra medicación tal como mediante direccionamiento, retrasar la progresión de la enfermedad, y/o prolongar la supervivencia. En el caso del cáncer o tumor, una cantidad efectiva del fármaco puede tener el efecto de reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (*es decir*, ralentizar en algún grado o parar de manera deseable) la infiltración de las células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (*es decir*, ralentizar en algún grado y parar de manera deseable) las metástasis del tumor; inhibir en algún grado el crecimiento del tumor; y/o aliviar en algún grado uno o más de los síntomas asociados con el trastorno. Una cantidad efectiva puede administrarse en una o más administraciones. Para los propósitos de esta invención, una cantidad efectiva de fármaco, compuesto, o composición farmacéutica es una cantidad suficiente para conseguir el tratamiento profiláctico o terapéutico bien directamente o indirectamente. Como se entiende en el contexto

clínico, una cantidad efectiva de un fármaco, compuesto, o composición farmacéutica puede conseguirse o no conjuntamente con otro fármaco, compuesto, o composición farmacéutica. Por tanto, una “cantidad efectiva” puede considerarse en el contexto de la administración de uno o más agentes terapéuticos, y puede considerarse que un agente único se proporciona en una cantidad efectiva si, conjuntamente con uno o más otros agentes, puede conseguirse o se consigue un resultado deseable.

[0050] Tal y como se usa en la presente memoria, “conjuntamente con” se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento además de otra modalidad de tratamiento. Como tal, “conjuntamente con” se refiere a la administración de una modalidad de tratamiento antes, durante, o después de la administración de la otra modalidad de tratamiento al individuo.

[0051] Un “sujeto” o un “individuo” para los propósitos de tratamiento se refiere a cualquier animal clasificado como un mamífero, incluyendo seres humanos, animales domésticos y de granja, y animales de zoo, deportes, o mascotas, tales como perros, caballos, gatos, vacas, etc. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

[0052] El término “anticuerpo” se usa en la presente memoria en el sentido más amplio y abarca específicamente anticuerpos monoclonales (incluyendo anticuerpos monoclonales de longitud completa), anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos (p. ej., anticuerpos biespecíficos), y fragmentos de anticuerpos siempre que presenten la actividad biológica deseada. Tal y como se usa en la presente memoria, el término “tasa de respuesta global” u “ORR” se refiere a la proporción de pacientes con respuesta completa rigurosa (sCR), respuesta completa (CR), muy buena respuesta parcial (VGPR), y respuesta parcial (PR), como se valora por el IRC usando los criterios de respuesta del IMWG descritos en Kumar et al. (2016) “International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.” *Lancet Oncol.* 17(8): e328-e346) y Durie et al. (2006) “International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 20: 1467-1473. Véase también la **Tabla 14**.

[0053] La siguiente descripción muestra métodos ejemplares, parámetros y semejantes. Debe reconocerse, sin embargo, que dicha descripción no se pretende como una limitación del alcance de la presente descripción, pero en su lugar, se proporciona como una descripción de realizaciones ejemplares.

Visión global

[0054] En la presente memoria se proporcionan métodos para tratar o retrasar la progresión del mieloma múltiple en un individuo que ha recibido al menos dos terapias anteriores para el mieloma múltiple (p. ej., tales como lenalidomida y un inhibidor del proteasoma). En algunas realizaciones, los métodos comprenden administrar al individuo 10 mg/kg de un anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) mediante infusión intravenosa, en donde cada infusión de 10 mg/kg del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) está en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el individuo no

experimenta una IR (o experimenta solo una IR leve) durante o después la infusión. En algunas realizaciones, el método comprende administrar 20 mg/kg de un anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) al individuo en cada uno de los Días 1, 8, 15, y 22 de un primer ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar un anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) al individuo en uno o más ciclos de 28 días posteriores después del primer ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, el método comprende además administrar 20 mg/kg de un anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) al individuo en cada uno de los Días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días posterior después del primer ciclo de 28 días.

Anticuerpos Anti-CD38

[0055] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se une a CD38 humano. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado, o un anticuerpo quimérico. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASRYRI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 90 % idéntica (p. ej., al menos uno cualquiera de un 91 %, 92 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 %, incluyendo cualquier rango entre estos valores) a la SEQ ID NO: 7. Adicionalmente o alternativamente, en algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos un 90 % idéntica (p. ej., al menos uno cualquiera de un 91 %, 92 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, o 99 %, incluyendo cualquier rango entre estos valores) a la SEQ ID NO: 8 o SEQ ID NO: 9. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende una V_H que comprende la SEQ ID NO: 7 y una V_L que comprende la SEQ ID NO: 8 o SEQ ID NO: 9.

QVQLVQSGAE VAKPGTSVKL SCKASGYTFT DYWMQWVKQR PGQGLEWIGT IYPGDGDTGY
AQKFQ GKATL TADKSSKTVY MHLSSLASED SAVYYCARGD YYGSNSLDYW GQGTSVTVSS
(SEQ ID NO: 7)

DIVMTQSHLS MSTSLGDPVS ITCKASQDVS TVVAWYQQKP GQSPRRLIYS ASYRYIGVPD
RFTGSGAGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQQ HYSPPYTFGG GTKLEIKR (SEQ ID NO: 8)

DIVMAQSHLS MSTSLGDPVS ITCKASQDVS TVVAWYQQKP GQSPRRLIYS ASYRYIGVPD
RFTGSGAGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQQ HYSPPYTFGG GTKLEIKR (SEQ ID NO: 9)

[0056] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es isatuximab (Número de Registro CAS: 1461640-62-9). Isatuximab, también conocido como hu38SB19 y SAR650984, es un anticuerpo anti-CD38 descrito en WO 2008/047242 y en la Patente de EE. UU. No. 8.153.765, los contenidos de ambos de los cuales se incorporan por referencia en la presente memoria en su totalidad.

[0057] La cadena pesada de isatuximab comprende la secuencia de aminoácidos:

QVQLVQSGAE VAKPGTSVKL SCKASGYTFT DYWMQWVKQR PGQGLEWIGT IYPGDGDTGY
AQKFQ GKATL TADKSSKTVY MHLSSLASED SAVYYCARGD YYGSNSLDYW GQGTSVTVSS
ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG
PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVDVDS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN
STYRVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSRDE
LTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW
QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPG (SEQ ID NO: 10)

y la cadena ligera de isatuximab comprende la secuencia de aminoácidos:

DIVMTQSHLS MSTSLGDPVS ITCKASQDVS TVVAWYQQKP GQSPRRLIYS ASYRYIGVPD
RFTGSGAGTD FTFTISSVQA EDLAVYYCQQ HYSPPYTFGG GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP
SDEQLKSGTA SVVCLLNIFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSTLT
LSKADYEKHK VYACEVTHQG LSSPVTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 11)

[0058] Los anticuerpos anti-CD38 pueden producirse usando métodos recombinantes. Para la producción recombinante de un anticuerpo anti-antígeno, el ácido nucleico que codifica el anticuerpo se aísla y se inserta en un vector replicable para la clonación adicional (amplificación del ADN) o para la expresión. El ADN que codifica el anticuerpo puede aislarse y secuenciarse fácilmente usando procedimientos convencionales (p. ej., usando sondas de oligonucleótidos que son capaces de unirse específicamente a los genes que codifican las cadenas pesada y ligera del anticuerpo). Están disponibles muchos vectores. Los componentes del vector incluyen generalmente, pero no están limitados a, uno o más de los siguientes: una secuencia señal, un origen de replicación, uno o más genes marcadores, un elemento potenciador, un promotor, y una secuencia de terminación de la transcripción. El vector se transforma típicamente en una célula huésped adecuada para la expresión del ácido nucleico. En algunas realizaciones, la célula huésped es una célula eucariota o una célula procariota. En algunas realizaciones, la célula huésped eucariota es una célula de mamífero. Los ejemplos de líneas de células huésped de mamífero útiles son la línea CV1 de riñón de mono transformada con SV40 (COS-7, ATCC CRL 1651); línea de riñón embrionario humano (células 293 o 293 subclonadas para crecimiento en cultivo de suspensión, Graham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)); células de riñón de cría de hámster (BHK, ATCC CCL 10); células de sertoli de ratón (TM4, Mather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)); células de riñón de mono (CV1 ATCC CCL 70); células

de riñón de mono verde africano (VERO-76, ATCC CRL-1587); células de carcinoma de cuello uterino humano (HELA, ATCC CCL 2); células de riñón de canino (MDCK, ATCC CCL 34); células de hígado de rata búfalo (BRL 3A, ATCC CRL 1442); células de pulmón humano (W138, ATCC CCL 75); células de hígado humano (Hep G2, HB 8065); tumor mamario de ratón (MMT 060562, ATCC CCL51); células TRI (Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)); células MRC 5; células FS4; y una línea de hepatoma humano (Hep G2). Otras líneas de células huésped de mamífero útiles incluyen células de ovario de hámster chino (CHO), incluyendo células DHFR- CHO (Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980)); y líneas de células de mieloma tales como NS0 y Sp2/0. Para una revisión de determinadas líneas de células huésped de mamífero adecuadas para la producción de anticuerpos, véase, p. ej., Yazaki y Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B. K. C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, N.J., 2003), p. 255-268. El anticuerpo anti-CD38 preparado a partir de las células puede purificarse usando, por ejemplo, cromatografía de hidroxilapatito, cromatografía de interacción hidrófoba, electroforesis en gel, diálisis, y cromatografía de afinidad, siendo la cromatografía de afinidad una de las etapas de purificación preferidas típicamente. En general, en la técnica están establecidas diversas metodologías para preparar anticuerpos para su uso en investigación, ensayo, y aplicaciones clínicas, consistente con las metodologías descritas anteriormente y/o como considere apropiado un experto en la técnica.

Métodos de Tratamiento

Tratamiento que Comprende la Infusión Intravenosa de Anticuerpo Anti-CD38 de un Volumen Fijo de 250 ml

[0059] En la presente memoria se proporcionan métodos para administrar (p. ej., administrar de manera segura) un anticuerpo anti-CD38 a un individuo (p. ej., un individuo humano) que lo necesita, que comprenden administrar al individuo una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg) de un anticuerpo anti-CD38 (p. ej., un anticuerpo anti-CD38 que comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASRYRI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6)) mediante infusión intravenosa, en donde cada dosis del anticuerpo anti-CD38 está en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es isatuximab. En algunas realizaciones, el individuo no experimenta una reacción a la infusión (IR) durante o después de la administración del anticuerpo anti-CD38 mediante infusión intravenosa, en donde el anticuerpo anti-CD38 está en un

volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el individuo experimenta solo IR leve durante o después de la administración del anticuerpo anti-CD38 mediante infusión intravenosa, en donde el anticuerpo anti-CD38 está en un volumen de 250 ml. (Los detalles adicionales respecto a las IR y características de IR leves se proporcionan en otro lugar de la presente memoria.)

[0060] En la presente memoria se proporcionan métodos para tratar o retrasar la progresión del mieloma múltiple (tal como mieloma múltiple recidivante o mieloma múltiple recidivante y refractario) en un individuo (p. ej., un individuo humano) que comprenden administrar al individuo 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg) de un anticuerpo anti-CD38 (p. ej., un anticuerpo anti-CD38 que comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASRYRI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6)) mediante infusión intravenosa, en donde cada infusión está en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es isatuximab. En algunas realizaciones, la dosis de anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) es 20 mg/kg.

[0061] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo en un primer ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo a una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) en un volumen de 250 ml en cada uno de los Días 1, 8, 15, y 22 del primer ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 1 del primer ciclo de 28 días a una tasa de infusión de 25 mL/hora durante una primera hora, y la tasa de infusión se incrementa en 25 mL/hora cada 30 minutos después de la primera hora hasta una tasa de infusión máxima de 150 mL/hora hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 1 del primer ciclo de 28 días a una tasa de infusión de 12,5 mL/hora durante unos primeros 30 minutos, en donde la tasa de infusión se incrementa en 25 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 1 del primer ciclo de 28 días no es mayor de una cualquiera de aproximadamente 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8,

5,9, 6,0, 6,2, 6,3, 6,4, o 6,5 horas, incluyendo cualquier rango entre estos valores. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 1 del primer ciclo de 28 días es entre aproximadamente 3,3 y aproximadamente 6,1 horas, incluyendo cualquier valor en este rango. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 1 del primer ciclo de 28 días es entre aproximadamente 3,2 y 5,5 horas, tal como entre aproximadamente 3,36 y aproximadamente 5,32 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 1 del primer ciclo de 28 días es entre aproximadamente 3,8 y 4,2 horas, tal como aproximadamente 3,94 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión incluye interrupciones temporales antes de la compleción de la infusión.

[0062] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 8 del primer ciclo de 28 días a una tasa de infusión de 50 mL/hora durante unos primeros 30 minutos, en donde la tasa de infusión se incrementa en 50 ml/hr durante los siguientes 30 minutos, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 100 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 60 minutos hasta una tasa de infusión máxima de 200 mL/hora hasta que se infunde el volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 8 del primer ciclo de 28 días a una tasa de infusión de 50 mL/hora durante unos primeros 30 minutos, 100 mL/hora durante unos segundos 30 minutos, 200 mL durante los terceros 30 minutos, y 300 mL/hora después de los terceros 30 minutos hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 8 del primer ciclo de 28 días a una tasa de infusión de 25 mL/hora durante unos primeros 30 minutos, y la tasa de infusión se incrementa en 50 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 1 del primer ciclo de 28 días no es mayor de una cualquiera de aproximadamente 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, o 4,0 horas, incluyendo cualquier rango entre estos valores. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 8 del primer ciclo de 28 días es entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 3,5 horas, incluyendo cualquier valor en este rango. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 8 del primer ciclo de 28 días es entre aproximadamente 1,4 y 2,7 horas, tal como entre aproximadamente 1,52 y aproximadamente 2,6 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 8 del primer ciclo de 28 días es entre aproximadamente 1,5 y 2,0 horas, tal como aproximadamente 1,88 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) incluye interrupciones

temporales antes de la compleción de la infusión.

[0063] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 15 del primer ciclo de 28 días a una tasa de infusión de 200 ml/hora hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 15 del primer ciclo de 28 días a una tasa de infusión de 100 ml/hora durante unos primeros 30 minutos, y la tasa de infusión se incrementa en 50 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 15 del primer ciclo de 28 días no es mayor de una cualquiera de aproximadamente 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, o 4,0 horas, incluyendo cualquier rango entre estos valores. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 1 del primer ciclo de 28 días es entre aproximadamente 1,2 y aproximadamente 3,4 horas, incluyendo cualquier valor en este rango. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 15 del primer ciclo de 28 días es entre aproximadamente 1 y 2 horas, tal como entre aproximadamente 1,03 y aproximadamente 1,87 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión en el Día 15 del primer ciclo de 28 días es entre aproximadamente 1 y 1,5 horas, tal como aproximadamente 1,27 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) incluye interrupciones temporales antes de la compleción de la infusión.

[0064] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 22 del primer ciclo de 28 días a una tasa de infusión de 200 ml/hora hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 22 del primer ciclo de 28 días a una tasa de infusión de 100 ml/hora durante unos primeros 30 minutos, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 50 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 22 del primer ciclo de 28 días no es mayor de una cualquiera de aproximadamente 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, o 4,0 horas, incluyendo cualquier rango entre estos valores. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 22 del primer ciclo de 28 días es entre aproximadamente 1,1 y aproximadamente 2 horas, incluyendo cualquier valor en este rango. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 22 del primer ciclo de 28 días es entre aproximadamente 1 y 2 horas, tal como entre

aproximadamente 1,18 y aproximadamente 1,52 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 22 del primer ciclo de 28 días es entre aproximadamente 1 y 1,5 horas, tal como aproximadamente 1,27 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) incluye interrupciones temporales antes de la compleción de la infusión.

[0065] En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra además mediante infusión intravenosa en uno o más ciclos de 28 días posteriores (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) a una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) en cada uno de los Días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días posterior, en donde el anticuerpo anti-CD38 está en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 1 de cada ciclo de 28 días posterior (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) a una tasa de infusión de 200 ml/hora hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 1 de cada ciclo de 28 días posterior (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) a una tasa de infusión de 100 ml/hora durante unos primeros 30 minutos, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 50 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 1 de cada ciclo de 28 días posterior (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) no es mayor de una cualquiera de aproximadamente 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, o 4,0 horas, incluyendo cualquier rango entre estos valores. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 1 de cada ciclo de 28 días posterior (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) es entre aproximadamente 1,1 y aproximadamente 1,6 horas, incluyendo cualquier valor en este rango. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 1 de cada ciclo de 28 días posterior (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) es entre aproximadamente 1 y 2 horas, tal como entre aproximadamente 1,19 y aproximadamente 1,41 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 1 de cada ciclo de 28 días posterior (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) es entre aproximadamente 1 y 1,5 horas, tal como aproximadamente 1,27 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) incluye interrupciones temporales antes de la compleción de la infusión. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo mediante infusión intravenosa en el Día 15 de cada ciclo de 28 días posterior (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) a una tasa de infusión de 200 ml/hora hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al

individuo mediante infusión intravenosa en el Día 15 de cada ciclo de 28 días posterior (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) a una tasa de infusión de 100 ml/hora durante unos primeros 30 minutos, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 50 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 15 de cada ciclo de 28 días posterior (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) no es mayor de una cualquiera de aproximadamente 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, o 4,0 horas, incluyendo cualquier rango entre estos valores. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 1 de cada ciclo de 28 días posterior (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) es entre aproximadamente 1,2 y aproximadamente 1,6 horas, incluyendo cualquier valor en este rango. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 1 de cada ciclo de 28 días posterior (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) es entre aproximadamente 1 y 2 horas, tal como entre aproximadamente 1,2 y aproximadamente 1,46 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 1 de cada ciclo de 28 días posterior (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) es entre aproximadamente 1 y 1,5 horas, tal como aproximadamente 1,27 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) incluye interrupciones temporales antes de la compleción de la infusión.

[0066] En algunas realizaciones, la duración de cada infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en o después del Día 15 del primer ciclo de 28 días (p. ej., incluyendo el Día 22 del primer ciclo de 28 días y el Día 1 y Día 15 de cada ciclo de 28 días posterior) no es mayor de una cualquiera de aproximadamente 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, o 4,0 horas, incluyendo cualquier rango entre estos valores. En algunas realizaciones, la duración de cada infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en o después del Día 15 del primer ciclo de 28 días (p. ej., incluyendo el Día 22 del primer ciclo de 28 días y el Día 1 y Día 15 de cada ciclo de 28 días posterior) es entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 3,4 horas, incluyendo cualquier valor en este rango. En algunas realizaciones, la duración de cada infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en o después del Día 15 del primer ciclo de 28 días (p. ej., incluyendo el Día 22 del primer ciclo de 28 días y el Día 1 y Día 15 de cada ciclo de 28 días posterior) es entre aproximadamente 1 y 2 horas, tal como entre aproximadamente 1,13 y aproximadamente 1,53 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en el Día 1 de cada ciclo de 28 días posterior (p. ej., después del primer ciclo de 28 días) es entre aproximadamente 1 y 1,5 horas, tal como aproximadamente 1,25 horas.

[0067] En algunas realizaciones, la duración de cada infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej.,

isatuximab) después de la primera infusión (p. ej., en el Día 1 del primer ciclo de 28 días) no es mayor de 0,5 horas. En algunas realizaciones, la duración de cada infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) después del Día del primer ciclo de 28 días (p. ej., incluyendo los Días 8, 15 y 22 del primer ciclo de 28 días y el Día 1 y Día 15 de cada ciclo de 28 días posterior) no es mayor de una cualquiera de aproximadamente 0,5 horas. En algunas realizaciones, la duración de cada infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en o después del Día 8 del primer ciclo de 28 días (p. ej., incluyendo los Días 15 o 22 del primer ciclo de 28 días y el Día 1 y Día 15 de cada ciclo de 28 días posterior) no es mayor de una cualquiera de aproximadamente 0,5 horas.

[0068] En la presente memoria también se proporciona un método para administrar de forma segura un anticuerpo anti-CD38 a un individuo humano que lo necesita, que comprende administrar al menos una primera dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) de un anticuerpo anti-CD38 mediante infusión intravenosa (es decir, una primera infusión intravenosa), en donde el anticuerpo anti-CD38 está en un volumen de 250 ml, y en donde el anticuerpo anti-CD38 comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (VH) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (VL) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es isatuximab. En algunas realizaciones de administración de forma segura del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab), el individuo no experimenta IR de grado 3 o mayor durante o después de la infusión del anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones de administración de forma segura del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab), el individuo no experimenta IR de Grado 2 o mayor durante o después de la segunda o posterior infusión del anticuerpo anti-CD38.

[0069] En algunas realizaciones, la primera infusión intravenosa de una dosis de 10 mg/kg (es decir, primera dosis de, p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o una dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) está en un volumen de 250 ml y se administra al individuo a una tasa de infusión de 25 mL/hora durante una primera hora, en donde la tasa de infusión se incrementa en 25 mL/hora cada 30 minutos después de la primera hora hasta una tasa de infusión máxima de 150 mL/hora hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la primera infusión intravenosa de una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o una dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) está en un volumen de 250 ml y se administra al individuo a una tasa de infusión de 12,5 mL/hora durante unos primeros 30 minutos, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 25 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunden los 250 ml del

anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la duración de la primera infusión intravenosa de una dosis de 10 mg/kg del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) no es mayor de una cualquiera de aproximadamente 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0, 6,2, 6,3, 6,4, o 6,5 horas, incluyendo cualquier rango entre estos valores. En algunas realizaciones, la duración de la primera infusión intravenosa de una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o una dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) es entre aproximadamente 3,3 y aproximadamente 6,1 horas, incluyendo cualquier valor en este rango. En algunas realizaciones, la duración de la primera infusión intravenosa de una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o una dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) es entre aproximadamente 3,2 y 5,5 horas, tal como entre aproximadamente 3,36 y aproximadamente 5,32 horas. En algunas realizaciones, la duración de la primera infusión intravenosa de una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o una dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) es entre aproximadamente 3,8 y 4,2 horas, tal como aproximadamente 3,94 horas. En algunas realizaciones, la duración de la primera infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) incluye interrupciones temporales antes de la compleción de la infusión.

[0070] En algunas realizaciones, una segunda dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o una dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra al individuo que lo necesita mediante infusión intravenosa (es decir, una segunda infusión intravenosa), en donde el anticuerpo anti-CD38 está en un volumen de 250 ml.

[0071] En algunas realizaciones, la segunda infusión intravenosa de una dosis de 10 mg/kg (es decir, segunda dosis de, p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o una dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) está en un volumen de 250 ml y se administra al individuo a una tasa de infusión de 50 mL/hora durante unos primeros 30 minutos, en donde la tasa de infusión se incrementa en 50 ml/hr durante unos segundos 30 minutos, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 100 mL/hora cada 30 minutos después de los segundos 30 minutos hasta una tasa de infusión máxima de 200 mL/hora hasta que se infunde el volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, la segunda infusión intravenosa de una dosis de 10 mg/kg (es decir, segunda dosis de, p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o una dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) está en un volumen de 250 ml y se administra al individuo a una tasa de infusión de 50 mL/hora durante unos primeros 30 minutos, 100 mL/hora durante unos segundos 30 minutos, 200 mL durante los terceros 30 minutos, y 300 mL/hora después de los terceros 30 minutos hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la segunda infusión intravenosa de una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o una dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) está en un volumen de 250 ml y se administra al individuo a una tasa de infusión de 25 mL/hora durante unos primeros 30 minutos, y en

donde la tasa de infusión se incrementa en 50 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la duración de la segunda infusión de una dosis de 10 mg/kg del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) no es mayor de una cualquiera de aproximadamente 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, o 4,0 horas, incluyendo cualquier rango entre estos valores. En algunas realizaciones, la duración de la segunda infusión de una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o una dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) es entre aproximadamente 1,5 y aproximadamente 3,5 horas, incluyendo cualquier valor en este rango. En algunas realizaciones, la duración de la segunda infusión de una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o una dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) es entre aproximadamente 1,4 y 2,7 horas, tal como entre aproximadamente 1,52 y aproximadamente 2,6 horas. En algunas realizaciones, la duración de la segunda infusión de una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, una dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) es aproximadamente entre aproximadamente 1,5 y 2,0 horas, tal como aproximadamente 1,88 horas. En algunas realizaciones, la duración de la segunda infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) incluye interrupciones temporales antes de la compleción de la infusión.

[0072] En algunas realizaciones, una tercera dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o una dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) está en un volumen de 250 ml y se administra al individuo que lo necesita mediante infusión intravenosa (es decir, una tercera infusión intravenosa. En algunas realizaciones, la tercera infusión de una dosis de 10 mg/kg (es decir, una tercera dosis de, p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o una dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) está en un volumen de 250 ml y se administra al individuo a una tasa de infusión de 200 ml/hora hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la tercera infusión de una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o una dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) está en un volumen de 250 ml y se administra al individuo a una tasa de infusión de 100 ml/hora durante unos primeros 30 minutos, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 50 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la duración de la tercera infusión de una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o una dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) no es mayor de una cualquiera de aproximadamente 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, o 4,0 horas, incluyendo cualquier rango entre estos valores. En algunas realizaciones, la duración de la infusión de la tercera dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o una dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) es entre aproximadamente 1,2 y aproximadamente 3,4 horas, incluyendo cualquier valor en este rango. En

algunas realizaciones, la duración de la infusión la tercera dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o una dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) es entre aproximadamente 1 y 2 horas, tal como entre aproximadamente 1,03 y aproximadamente 1,87 horas. En algunas realizaciones, la duración de la infusión la tercera dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o una dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) es entre aproximadamente 1 y 1,5 horas, tal como aproximadamente 1,27 horas. En algunas realizaciones, la duración de la tercera infusión de una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o una dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) incluye interrupciones temporales antes de la compleción de la infusión.

[0073] En algunas realizaciones, una o más infusiones intravenosas posteriores del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administran al individuo después de la tercera infusión intravenosa, en donde cada una de la una o más infusiones posteriores proporciona una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg), p. ej., cuarta dosis, quinta dosis, sexta dosis, etc., del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) al individuo que lo necesita, y en donde cada una de la una o más infusiones posteriores del anticuerpo anti-CD38 está en un volumen de 250 ml. La una o más infusiones posteriores incluyen, pero no están limitadas a, p. ej., una cuarta infusión, una quinta infusión, una sexta infusión, etc. En algunas realizaciones, la una o más infusiones posteriores del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) están cada una en un volumen de 250 ml y se administra cada una al individuo a una tasa de infusión de 200 ml/hora hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la una o más infusiones posteriores del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra cada una al individuo a una tasa de infusión de 100 ml/hora durante unos primeros 30 minutos, y en donde la tasa de infusión se incrementa en 50 mL/hora cada 30 minutos después de los primeros 30 minutos hasta que se infunden los 250 ml del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la duración de cada una de la una o más infusiones posteriores del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) no es mayor de una cualquiera de aproximadamente 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, o 4,0 horas, incluyendo cualquier rango entre estos valores. En algunas realizaciones, la duración de cada una de la una o más infusiones posteriores del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) es entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 3,4 horas, tal como entre aproximadamente 1,1 y aproximadamente 1,6 horas, incluyendo cualquier valor en estos rangos. En algunas realizaciones, la duración de cada una de la una o más infusiones posteriores del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) es entre aproximadamente 1 y 2 horas, tal como entre aproximadamente 1,13 y aproximadamente 1,53, o entre aproximadamente 1,19 y aproximadamente 1,41 horas, incluyendo cualquier valor en estos rangos. En algunas realizaciones, la duración de cada una de la una o más infusiones posteriores del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) es aproximadamente entre aproximadamente 1 y 1,5 horas, tal como aproximadamente 1,27 horas o 1,25 horas. En algunas

realizaciones, la duración de cada una de la una o más infusiones posteriores del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) incluye interrupciones temporales antes de la compleción de la infusión.

[0074] En algunas realizaciones, la duración de cada infusión que proporciona una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) después de la primera infusión (p. ej., en el Día 1 del primer ciclo de 28 días) no es mayor de 0,5 horas. En algunas realizaciones, la duración de cada infusión que proporciona una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o dosis de 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) después del Día 1 del primer ciclo de 28 días (p. ej., incluyendo los Días 8, 15 y 22 del primer ciclo de 28 días y el Día 1 y Día 15 de cada ciclo de 28 días posterior) no es mayor de aproximadamente 0,5 horas. En algunas realizaciones, la duración de cada infusión que proporciona una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos una dosis de 10 mg/kg, o dosis 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en o después del Día 8 del primer ciclo de 28 días (p. ej., incluyendo los Días 15 o 22 del primer ciclo de 28 días y el Día 1 y Día 15 de cada ciclo de 28 días posterior) no es mayor de aproximadamente 0,5 horas.

[0075] En algunas realizaciones, el individuo no experimenta una reacción a la infusión (IR) durante o después de la administración (p. ej., infusión intravenosa) del anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab) a una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, administración del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., mediante infusión intravenosa) a una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) en un volumen de 250 ml no causa que el individuo experimente una IR durante o después de la administración. En algunas realizaciones, el individuo no experimenta una IR de Grado 3 o mayor durante o después de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el individuo no experimenta IR durante o después de la segunda infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el individuo no experimenta una IR durante o después de la segunda infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) o en infusiones posteriores del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). Una IR se refiere a un trastorno caracterizado por reacción adversa a la infusión intravenosa de un anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). Una IR puede ocurrir durante la fusión o en 24 horas de la infusión (tal como 24 horas desde el momento en el que empieza la infusión). Los signos o síntomas de una IR incluyen uno o más de los siguientes: parestesia, dolor de pecho, tos, congestión nasal, estornudos, irritación de garganta, prurito, síncope, eritema, escalofríos, fiebre, urticaria, angioedema, erupción, reacciones cutáneas, picor, erupción maculopapular, taquicardia, hipotensión, disnea, náuseas, vómitos, dolor de cabeza, dolor de espalda, malestar en el pecho o dolor de pecho no cardíaco, dolor abdominal, calambres abdominales, broncoespasmo, laringoespasmo, sibilancia, congestión del tracto respiratorio, sudoración excesiva, y eritema. (Véase, p. ej., Doessegger *et al.* (2015) *Clin & Trans Immunol.* 4(7): e39 para detalles adicionales.) Por tanto, en algunas realizaciones, el individuo no experimenta uno cualquiera o más de estos signos o síntomas.

[0076] En algunas realizaciones, el individuo recibe (*p. ej.*, requiere) premedicación, es decir, medicación administrada antes de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (*p. ej.*, isatuximab) para el propósito de prevenir o minimizar una IR. En algunas realizaciones, el individuo recibe premedicación con uno o más de: un analgésico (*p. ej.*, acetaminofeno o paracetamol), un antagonista de H2 o antiácido (tal como ranitidina, cimetidina, omeprazol, o esomeprazol), un agente antiinflamatorio (tal como un corticosteroide o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo), y/o un antihistamínico (tal como difenhidramina, cetirizina, prometazina, dexclorfeniramina) para el propósito de prevenir o minimizar una IR antes de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab) a una dosis de 10 mg/kg (*p. ej.*, al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) en un volumen de 250 ml.

[0077] En algunas realizaciones, el individuo no recibe (*p. ej.*, requiere) premedicación, es decir, medicación administrada antes de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (*p. ej.*, isatuximab) para el propósito de prevenir o minimizar una IR. En algunas realizaciones, el individuo no recibe (*p. ej.*, requiere) premedicación con uno o más de: un analgésico (*p. ej.*, acetaminofeno o paracetamol), un antagonista de H2 o antiácido (tal como ranitidina, cimetidina, omeprazol, o esomeprazol), un agente antiinflamatorio (tal como un corticosteroide o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo), y/o un antihistamínico (tal como difenhidramina, cetirizina, prometazina, dexclorfeniramina) para el propósito de prevenir o minimizar una IR antes de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab) a una dosis de 10 mg/kg (*p. ej.*, al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el individuo no recibe (*p. ej.*, requiere) medicación (*p. ej.*, medicación profiláctica) para prevenir o minimizar una IR después de la compleción de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (*p. ej.*, isatuximab). En algunas realizaciones, el individuo no experimenta una reacción a la infusión retrasada después de la administración (*p. ej.*, infusión intravenosa) del anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab) a una dosis de 10 mg/kg (*p. ej.*, al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el individuo no experimenta una reacción a la infusión retrasada en aproximadamente una cualquiera de 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 6,0, 9,0, 12,0, 18,0, 21,0, o 24,0 horas (incluyendo cualquier rango entre estos valores) después de la administración (*p. ej.*, infusión intravenosa) del anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab) a una dosis de 10 mg/kg (*p. ej.*, al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el individuo no recibe (*p. ej.*, requiere) premedicación o medicación profiláctica, *p. ej.*, como se ha descrito anteriormente, antes de la primera, segunda, tercera, cuarta, y/o quinta infusiones en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el individuo no recibe (*p. ej.*, requiere) premedicación o medicación profiláctica, *p. ej.*, como se ha descrito anteriormente, antes de la primera, segunda, tercera, y/o cuarta infusiones de una dosis de 10 mg/kg (*p. ej.*, al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) de anticuerpo anti-CD38 en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el individuo no recibe (*p. ej.*, requiere) premedicación o medicación profiláctica, *p. ej.*, como se ha descrito anteriormente, antes del inicio de la cuarta infusión de una dosis de 10 mg/kg (*p. ej.*, al menos

10 mg/kg, o 20 mg/kg) de anticuerpo anti-CD38 en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el individuo no recibe (p. ej., requiere) premedicación o medicación profiláctica, p. ej., como se ha descrito anteriormente, antes del inicio de cualquier infusión después de la tercera infusión de una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) de anticuerpo anti-CD38 en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el individuo no recibe (p. ej., requiere) premedicación o medicación profiláctica, p. ej., como se ha descrito anteriormente, antes de cualquier infusión de una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) de anticuerpo anti-CD38 en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el individuo no recibe (p. ej., requiere) posmedicación, es decir, medicación administrada después de la compleción de la infusión (p. ej., en al menos aproximadamente una cualquiera de 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, o 3,0 horas de la compleción de la infusión, incluyendo cualquier rango entre estos valores) del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) a una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) en un volumen de 250 ml para el propósito de prevenir o minimizar una IR. En algunas realizaciones, el individuo no recibe (p. ej., requiere) posmedicación en al menos aproximadamente una cualquiera de 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 6,0, 9,0, 12,0, 18,0, 21,0, o 24,0 horas (incluyendo cualquier rango entre estos valores) después de la compleción de una infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) a una dosis de 10 mg/kg en un volumen de 250 ml, p. ej., para el propósito de prevenir o minimizar una IR. En algunas realizaciones, el individuo no recibe (p. ej., requiere) posmedicación, p. ej., como se ha descrito anteriormente, después de la compleción (p. ej., en al menos aproximadamente una cualquiera de aproximadamente una cualquiera de 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 6,0, 9,0, 12,0, 18,0, 21,0, o 24,0 horas de la compleción, incluyendo cualquier rango entre estos valores) de la primera, segunda, tercera, cuarta, y/o quinta infusiones de una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) de anticuerpo anti-CD38 en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el individuo no recibe (p. ej., requiere) posmedicación, p. ej., como se ha descrito anteriormente, después de la compleción (p. ej., en al menos aproximadamente una cualquiera de aproximadamente una cualquiera de 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 6,0, 9,0, 12,0, 18,0, 21,0, o 24,0 horas de la compleción, incluyendo cualquier rango entre estos valores) de la primera, segunda, tercera, y/o cuarta infusiones de una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) de anticuerpo anti-CD38 en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el individuo no recibe (p. ej., requiere) posmedicación, p. ej., como se ha descrito anteriormente, después de la compleción (p. ej., en al menos aproximadamente una cualquiera de aproximadamente una cualquiera de 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 6,0, 9,0, 12,0, 18,0, 21,0, o 24,0 horas de la compleción, incluyendo cualquier rango entre estos valores) de la cuarta infusión de una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) de anticuerpo anti-CD38 en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el individuo no recibe (p. ej., requiere) posmedicación, p. ej., como se ha descrito anteriormente, después de la compleción (p. ej., en al menos aproximadamente una cualquiera de aproximadamente una cualquiera de 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 6,0, 9,0, 12,0, 18,0, 21,0, o 24,0 horas si hay compleción, incluyendo cualquier rango entre estos valores) de cualquier infusión posterior a la tercera infusión de una dosis

de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) de anticuerpo anti-CD38 en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el individuo no recibe (p. ej., requiere) posmedicación, p. ej., como se ha descrito anteriormente, después de la compleción (p. ej., en al menos aproximadamente una cualquiera de aproximadamente una cualquiera de 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 6,0, 9,0, 12,0, 18,0, 21,0, o 24,0 horas de la compleción, incluyendo cualquier rango entre estos valores) de cualquier infusión de una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) de anticuerpo anti-CD38 en un volumen de 250 ml. En algunas realizaciones, el individuo no recibe premedicación o posmedicación con uno cualquiera o más de: un analgésico (p. ej., acetaminofeno o paracetamol), un antagonista de H2 o antiácido (tal como ranitidina, cimetidina, omeprazol, o esomeprazol), un agente antiinflamatorio (tal como un corticosteroide o un fármaco antiinflamatorio no esteroideo), y/o un antihistamínico (tal como difenhidramina, cetirizina, prometazina, dexclorfeniramina) para el propósito de prevenir o minimizar una IR antes de la infusión del anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab) a una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) en un volumen de 250 ml.

[0078] En algunas realizaciones, el individuo experimenta una IR leve después de la administración del anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab). En algunas realizaciones, la IR leve es una IR no mayor de Grado 1 o Grado 2, como se define en los Criterios de Terminología Comunes del Instituto Nacional del Cáncer para Eventos Adversos, versión 4.03 (NCI-CTCAE v. 4.03). El NCI-CTCAE v. 4.03 está disponible públicamente en línea en [evs\(dot\)nci\(dot\)nih\(dot\)gov/ftp1/CTCAE/About\(dot\)html](https://evs(dot)nci(dot)nih(dot)gov/ftp1/CTCAE/About(dot)html). En algunas realizaciones, la IR es una IR de Grado 1 si el individuo experimenta una reacción transitoria leve (p. ej., uno o más de los signos/síntomas descritos en la presente memoria, tal como en 24 horas del inicio de la infusión), en donde la interrupción de la infusión no está indicada y/o en donde la intervención no está indicada. En alguna realización, la IR es una IR de Grado 2 si el individuo experimenta una reacción (p. ej., uno o más de los signos/síntomas descritos en la presente memoria, tal como en 24 horas del inicio de la infusión), en donde la infusión se interrumpe y/o en donde la intervención está indicada, y en donde el individuo responde rápidamente al tratamiento (es decir, tratamiento del uno o más signos o síntomas de la IR, tales como los descritos en la presente memoria), tal como en aproximadamente una cualquiera de 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, o 24 horas del tratamiento para la IR (incluyendo cualquier rango entre estos valores). En algunas realizaciones, el tratamiento para la IR comprende uno o más de: interrupción de la infusión a corto plazo, administración de oxígeno, administración de broncodilatadores, administración de corticosteroides, administración de bloqueadores de histamina, y reinicio de la infusión a una tasa más lenta.

[0079] En algunas realizaciones, el individuo experimenta una IR leve (p. ej., una IR de Grado 1 o Grado 2) durante o después de la primera infusión intravenosa de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab) en un volumen fijo de 250 ml, p. ej., durante la infusión en el Día 1 del primer ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, el

individuo no experimenta ninguna IR (o ninguna IR adicional) durante una segunda o posterior infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en un volumen fijo de 250 ml. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el individuo no experimenta ninguna IR (o ninguna IR adicional) durante la infusión de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab) en un volumen fijo de 250 ml en ninguno de los Días 8, 15, y 22 del primer ciclo de 28 días y en ninguno de los Días 1 y 15 de cualquier ciclo de 28 días posterior.

[0080] En algunas realizaciones, el individuo no experimenta ninguna IR moderada o grave después de la infusión de un anticuerpo anti-CD38 en un volumen de 250 ml, p. ej., según un método descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, el individuo no experimenta ninguna IR de Grado 3, 4, o 5, como se define en los Criterios de Terminología Comunes del Instituto Nacional del Cáncer para Eventos Adversos, versión 4.03 (NCI-CTCAE v. 4.03). En algunas realizaciones, la IR es una IR de Grado 3 si el individuo experimenta signos/síntomas prolongados de IR (tales como los descritos en la presente memoria) y no responde rápidamente a la medicación para la IR y/o a la interrupción de la infusión. En algunas realizaciones, la IR es IR de Grado 3 si el individuo experimenta recurrencia de los signos/síntomas de la IR (tales como los descritos en la presente memoria) después de una mejoría inicial. En algunas realizaciones, la IR es IR de grado 3 si el individuo requiere hospitalización para los signos/síntomas de la IR (tales como los descritos en la presente memoria). En algunas realizaciones, la IR es IR de Grado 4 si los signos/síntomas (tales como los descritos en la presente memoria) son potencialmente mortales y/o requieren una intervención urgente. En algunas realizaciones, la IR es IR de Grado 5 si los signos/síntomas de la IR dan lugar a la muerte.

[0081] En algunas realizaciones, el individuo no experimenta ninguna IR de ningún grado (p. ej., IR de Grado 1, 2, 3, 4, o 5) durante o después de la cuarta infusión intravenosa de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab) en un volumen fijo de 250 ml. Adicionalmente o alternativamente, en algunas realizaciones, el individuo no experimenta ninguna IR de ningún grado (p. ej., IR de Grado 1, 2, 3, 4, o 5) durante o después de ninguna infusión intravenosa de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab) en un volumen fijo de 250 ml posterior a la cuarta infusión intravenosa. En algunas realizaciones, el individuo no experimenta ninguna IR (o ninguna IR adicional) durante una cuarta infusión o una infusión posterior a la cuarta infusión del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) en un volumen fijo de 250 ml. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el individuo no experimenta ninguna IR (o ninguna IR adicional) durante la infusión de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) del anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab) en un volumen fijo de 250 ml en el Día 22 del primer ciclo de 28 días y en ninguno de los Días 1 y 15 de cualquier ciclo de 28 días posterior (*es decir*, después del primer ciclo de 28 días).

[0082] En algunas realizaciones, la dosis del anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab) que está en un volumen fijo de 250 ml y se administra al individuo no se reduce durante el tratamiento, p.

ej., independientemente de que el individuo experimente o no una IR.

[0083] En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CD38 descrito en la presente memoria (tal como isatuximab) está en una formulación que comprende aproximadamente 20 mg/mL de anticuerpo, aproximadamente histidina 20 mM, aproximadamente sacarosa al 10 % (p/v), aproximadamente polisorbato 80 al 0,02 % (p/v) a pH 6,0. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-CD38 descrito en la presente memoria (tal como isatuximab) está en una formulación que comprende aproximadamente 20 mg/mL de anticuerpo, aproximadamente 100 mg/mL de sacarosa, 2,22 mg/mL de monohidrato de hidrócloruro de histidina, aproximadamente 1,46 mg/ml de histidina, y aproximadamente 0,2 mg/ml de polisorbato 80. En algunas realizaciones, la formulación comprende agua para inyección (WFI), tal como agua estéril para inyección (SWFI). En algunas realizaciones, la formulación es estéril. En algunas realizaciones, un único uso de la formulación comprende 5 ml de la formulación (es decir, 100 mg de anticuerpo anti-CD38). En algunas realizaciones, se proporciona la formulación de uso único de 5 ml, p. ej., en un vial de vidrio transparente incoloro de tipo I de 6 mL equipado con un cierre elastomérico. En algunas realizaciones, el volumen de llenado del vial se ha establecido para asegurar la retirada de 5 mL. En algunas realizaciones, el volumen de llenado es 5,4 mL. En algunas realizaciones, un uso único de la formulación comprende 25 ml de la formulación (es decir, 500 mg de anticuerpo anti-CD38). En algunas realizaciones, se proporciona la formulación de uso único de 25 ml, p. ej., en un vial de vidrio transparente incoloro de 30 mL equipado con un cierre elastomérico. En algunas realizaciones, el volumen de llenado del vial se ha establecido para asegurar la retirada de 25 mL. En algunas realizaciones, la formulación es estable durante al menos aproximadamente 6, 12, 18, 24, 30, o 36 meses, incluyendo cualquier rango entre estos valores, a una temperatura entre aproximadamente 2 °C y aproximadamente 8 °C y protegida de la luz. En algunas realizaciones, la formulación se diluye para la infusión en cloruro de sodio al 0,9 %, glucosa al 5 %, o dextrosa al 5 %. En algunas realizaciones, la disolución diluida para la infusión es estable durante hasta aproximadamente 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, o 48 horas, incluyendo cualquier rango entre estos valores, entre aproximadamente 2 °C y aproximadamente 8 °C. En algunas realizaciones, la disolución diluida para la infusión es estable después del almacenamiento (p. ej., durante hasta aproximadamente 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, o 48 horas, incluyendo cualquier rango entre estos valores) entre aproximadamente 2 °C y aproximadamente 8 °C y durante 8 horas adicionales (incluyendo el tiempo de la infusión) a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la disolución diluida para la infusión es estable en presencia de luz. En algunas realizaciones la bolsa en la que se almacena la disolución diluida para la infusión se fabrica a partir de poliolefinas (PO), polietileno (PE), polipropileno (PP), cloruro de polivinilo (PVC) con di(etilhexil)ftalato (DEHP) o acetato de etil vinilo (EVA). En algunas realizaciones, los tubos usados para la infusión se fabrican a partir de PE, PVC (con o sin DEHP), polibutildieno (PBD), o poliuretano (PU) con un filtro en línea (polietersulfona (PES), polisulfona o nilón).

[0084] Para la administración a pacientes, el volumen apropiado de isatuximab se diluye en una

bolsa de infusión de disolución de cloruro de sodio al 0,9 %, glucosa al 5 %, o dextrosa al 5 %. No se requiere protección de la luz para el almacenamiento en las bolsas de infusión. El Producto medicinal en investigación se almacenó a +2 °C a +8 °C.

[0085] En algunas realizaciones, se proporciona una bolsa intravenosa (IV) que contiene 250 mls de una dosis de 10 mg/kg (p. ej., al menos 10 mg/kg, o 20 mg/kg) de un anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, la dosis de 10 mg/kg del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se calcula sobre la base del peso del paciente al que se va a administrar el anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se diluye a partir de una formulación concentrada (p. ej., una formulación descrita en la presente memoria) en cloruro de sodio al 0,9 %, glucosa al 5 %, o dextrosa al 5 %. En algunas realizaciones, la bolsa contiene entre aproximadamente 360 mg y aproximadamente 1.600 mg, entre aproximadamente 450 mg y aproximadamente 16.000 mg, entre aproximadamente 450 mg y 1.140 mg, o entre aproximadamente 450 mg y aproximadamente 910 mg, incluyendo cualquier rango entre estos valores.

Tratamiento que Comprende la Administración de una Dosis de 10 mg/kg o 20 mg/kg de Anticuerpo Anti-CD38

[0086] En la presente memoria también se proporcionan métodos para tratar o retrasar la progresión del mieloma múltiple (tales como mieloma múltiple recidivante o mieloma múltiple recidivante y refractario) en un individuo (p. ej., un individuo humano) que comprenden administrar al individuo un anticuerpo anti-CD38 (p. ej., un anticuerpo anti-CD38 que comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDDGTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6) mediante infusión intravenosa en un primer ciclo de 28 días, y en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de 10 mg/kg en los Días 1, 8, 15, y 22 del primer ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra mediante infusión intravenosa en uno o más ciclos de 28 días posteriores después del primer ciclo de 28 días, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de 10 mg/kg en los Días 1 y 15 de cada uno del uno o más ciclos de 28 días posteriores después del primer ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, el tratamiento da lugar a una reducción de la proteína M en suero de al menos aproximadamente uno cualquiera del 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 % o más del 65 % desde la línea base. En algunas realizaciones, el tratamiento da lugar a una reducción de la proteína M en suero

de al menos aproximadamente un 52 % desde la línea base. En algunas realizaciones, el nivel de la proteína M en suero se reduce después de aproximadamente dos ciclos de tratamiento. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende una región variable de cadena pesada (V_H) que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera (V_L) que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 o SEQ ID NO: 9. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es isatuximab. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 no se administra en combinación con un segundo fármaco (es decir, el anticuerpo anti-CD38 se administra como monoterapia).

[0087] En la presente memoria también se proporcionan métodos para tratar o retrasar la progresión del mieloma múltiple (tal como mieloma múltiple recidivante o mieloma múltiple recidivante y refractario) en un individuo (p. ej., un individuo humano) que comprenden administrar al individuo un anticuerpo anti-CD38 (p. ej., un anticuerpo anti-CD38 que comprende (a) un dominio variable de cadena pesada (V_H) que comprende: una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos DYWMQ (SEQ ID NO: 1), una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos TIYPGDGDTGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2), y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos GDYYGSNSLDY (SEQ ID NO: 3), y (b) un dominio variable de cadena ligera (V_L) que comprende: una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos KASQDVSTVVA (SEQ ID NO: 4), una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos SASYRYI (SEQ ID NO: 5), y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6) mediante infusión intravenosa en un primer ciclo de 28 días, y en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de 20 mg/kg en los Días 1, 8, 15, y 22 del primer ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra mediante infusión intravenosa en uno o más ciclos de 28 días posteriores después del primer ciclo de 28 días, en donde el anticuerpo anti-CD38 se administra a una dosis de 20 mg/kg en los Días 1 y 15 de cada uno del uno o más ciclos de 28 días posteriores después del primer ciclo de 28 días. En algunas realizaciones, el tratamiento da lugar a una reducción de la proteína M en suero de al menos aproximadamente uno cualquiera del 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 % o más del 65 % desde la línea base. En algunas realizaciones, el tratamiento da lugar a una reducción de la proteína M en suero de al menos aproximadamente un 52 % desde la línea base. En algunas realizaciones, el nivel de la proteína M en suero se reduce después de aproximadamente dos ciclos de tratamiento. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 comprende una región variable de cadena pesada (V_H) que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 y una región variable de cadena ligera (V_L) que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 7 o SEQ ID NO: 9. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 es isatuximab. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 no se administra en combinación con un segundo fármaco (es decir, el anticuerpo anti-CD38 se administra como monoterapia).

[0088] En algunas realizaciones, el individuo ha recibido al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, o al menos seis terapias anteriores (tales como 7, 8, 9, 10, 11, o 12 terapias anteriores) para el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, la terapia anterior para el mieloma múltiple era un fármaco inmunomodulador (p. ej., lenalidomida, pomalidomida, y/o talidomida). En algunas realizaciones, el individuo era refractario al fármaco inmunomodulador. En algunas realizaciones, la terapia anterior para el mieloma múltiple era un inhibidor del proteasoma (p. ej., bortezomib, carfilzomib, y/o ixazomib). En algunas realizaciones, el individuo era refractario al inhibidor del proteasoma. En algunas realizaciones, el individuo recibió terapia anterior con un fármaco inmunomodulador y un inhibidor del proteasoma. En algunas realizaciones, el fármaco inmunomodulador y el inhibidor del proteasoma se administraron en combinación. En algunas realizaciones, el fármaco inmunomodulador y el inhibidor del proteasoma se administraron durante terapias separadas (p. ej., regímenes de tratamiento separados). En algunas realizaciones, el individuo era refractario al fármaco inmunomodulador y al inhibidor del proteasoma.

[0089] En algunas realizaciones, el individuo tiene al menos una anomalía citogenética de alto riesgo (p. ej., antes del inicio del tratamiento con el anticuerpo anti-CD38). En algunas realizaciones la al menos una anomalía citogenética de alto riesgo se selecciona del grupo que consiste en: delección 17p/del(17p) (TP53), translocación t(4;14) (FGFR3/IGH), y translocación t(14;16) (IGH/MAF). En algunas realizaciones, el individuo tiene al menos dos anomalías citogenéticas de alto riesgo. En algunas realizaciones, el individuo tiene las tres anomalías citogenéticas de alto riesgo.

Otras Características de los Individuos que Reciben el Tratamiento que Comprende un Anticuerpo Anti-CD38

[0090] En algunas realizaciones, el individuo demostró enfermedad progresiva durante la terapia (o línea de terapia) anterior más reciente, p. ej., la terapia (o línea de terapia) justo antes del inicio de un tratamiento descrito en la presente memoria que comprende la administración del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el individuo demostró enfermedad progresiva (PD) en los 60 días posteriores al final de la terapia (o línea de terapia) anterior más reciente para el mieloma múltiple, p. ej., la terapia (o línea de terapia) justo antes del inicio del tratamiento que comprende la administración del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) un tratamiento descrito en la presente memoria que comprende la administración del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, una enfermedad progresiva (PD) se define según los criterios del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma Múltiple (véase, p. ej., Kumar *et al.* (2016) “International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.” *Lancet Oncol.* 17(8): e328-e346; Durie *et al.* (2006) “International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 20: 1467-1473; y la **Tabla 14** en la presente memoria). En algunas realizaciones, una línea de terapia es ≥ 1 ciclo completo de un único agente, o de una combinación de dos o más agentes, o una terapia secuencial planeada que incluye el trasplante

de células madre. En algunas realizaciones, un tratamiento dado se considera una nueva línea de terapia si se cumple 1 cualquiera de las siguientes 3 condiciones:

1. Inicio de una nueva línea de tratamiento después de la discontinuación de una línea previa. Si un régimen de tratamiento se discontinúa por cualquier razón y se inicia un régimen diferente, puede considerarse una nueva línea de terapia. Por ejemplo, se considera que un régimen se ha discontinuado si se han detenido todos los fármacos en ese régimen dado. Por ejemplo, no se considera que un régimen se ha discontinuado si se han discontinuado algunos de los fármacos del régimen, pero no todos. En algunas realizaciones, las razones para la discontinuación, adición, sustitución, o SCT no influyen en cómo se cuentan las líneas. Las razones para el cambio pueden incluir, por ejemplo, final de la terapia planeada, toxicidad, progresión, falta de respuesta, respuesta inadecuada.

2. La adición o sustitución no planeada de 1 o más fármacos en un régimen existente. La adición no planeada de un nuevo fármaco o el cambio a un fármaco diferente (o combinación de fármacos) debido a cualquier razón puede considerarse una nueva línea de terapia.

3. Trasplante de células madre (SCT): En pacientes sometidos a >1 SCT, excepto en el caso de un SCT en tándem planeado con un intervalo predefinido (tal como 3 meses), cada SCT (autólogo o alogénico) puede considerarse una nueva línea de terapia independientemente de si el régimen de acondicionamiento usado es el mismo o diferente. Generalmente, un SCT en tándem planeado se considera 1 línea. La inducción y/o consolidación planeada, mantenimiento con cualquier SCT (de primera línea, recidiva, autólogo o alogénico) se considera generalmente 1 línea de terapia.

[0091] En algunas realizaciones, el mieloma múltiple es difícil de tratar. En algunas realizaciones, el individuo tiene mieloma múltiple refractario. En algunas realizaciones, un individuo con mieloma múltiple refractario es uno que era refractario a todas las terapias anteriores (o líneas de terapia anteriores), pero que consiguió al menos una respuesta mínima (MR) a una terapia anterior (o línea de terapia). En algunas realizaciones, una respuesta mínima (MR) se define según los criterios del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (véase, p. ej., Kumar *et al.* (2016) “International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.” *Lancet Oncol.* 17(8): e328-e346); Durie *et al.* (2006) “International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia.* 20: 1467-1473; y la **Tabla 14** en la presente memoria). En algunas realizaciones, un individuo con mieloma múltiple refractario es uno que no era respondedor a una terapia anterior (o línea de terapia anterior). En algunas realizaciones, “no respondedor” a una terapia (o línea de terapia) para el mieloma múltiple significa que el individuo no ha conseguido una respuesta mínima (MR) a la terapia (o línea de terapia) para el mieloma múltiple. En algunas realizaciones “no respondedor” a una terapia (o línea de terapia) para el mieloma el múltiple significa que el individuo ha demostrado enfermedad progresiva durante la terapia (o línea de terapia) para el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, un individuo con mieloma múltiple refractario es uno que demostró enfermedad progresiva en los 60 días desde el final de la última

terapia para el mieloma múltiple.

[0092] En algunas realizaciones, el individuo ha fracasado en el tratamiento anterior (tal como lenalidomida y/o un inhibidor del proteasoma) para el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el “fracaso” de un tratamiento anterior significa que el individuo ha demostrado progresión de la enfermedad (p. ej., según los criterios de la **Tabla A**) mientras estaba con el tratamiento (tal como tratamiento con lenalidomida y/o un inhibidor del proteasoma) o en los 60 días desde el final del tratamiento (tal como tratamiento con lenalidomida y/o un inhibidor del proteasoma). En algunas realizaciones, el “fracaso” de un tratamiento anterior para el mieloma múltiple significa que el individuo ha demostrado una respuesta parcial (PR) o mejor (p. ej., según los criterios de la **Tabla A**) al tratamiento (tal como tratamiento con lenalidomida y/o un inhibidor del proteasoma), pero presentó progresión de la enfermedad en los 6 meses después de discontinuar el tratamiento (p. ej., como tratamiento con lenalidomida y/o un inhibidor del proteasoma). En algunas realizaciones, el “fracaso” de un tratamiento anterior para el mieloma múltiple significa que este individuo desarrolló toxicidad / intolerancia después de un mínimo de 2 ciclos consecutivos de un régimen de tratamiento (p. ej., un régimen de tratamiento que contiene lenalidomida y/o un inhibidor del proteasoma (bortezomib, carfilzomib, ixazomib)). En algunas realizaciones, la intolerancia a un régimen que contiene proteasoma se refiere a que el individuo (p. ej., un individuo que no tenía neuropatía periférica antes del inicio del régimen) desarrolla neuropatía periférica o dolor neuropático. En algunas realizaciones, la intolerancia a un régimen que contiene lenalidomida se refiere a que el individuo desarrolla una erupción grave.

[0093] En algunas realizaciones, el individuo tiene mieloma múltiple recidivante y refractario. En algunas realizaciones, un individuo con mieloma múltiple recidivante y refractario es uno que es recidivante de al menos una terapia anterior (o línea de terapia) para el mieloma múltiple y era refractario a la terapia más reciente (o línea de terapia) para el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, el individuo con mieloma múltiple recidivante y refractario es uno que es recidivante de al menos una terapia anterior (o línea de terapia) para el mieloma múltiple, era refractario a la terapia más reciente (o línea de terapia) para el mieloma múltiple, y era refractario a una o más terapias (o líneas de terapia) antes de la terapia más reciente (o línea de terapia) para el mieloma múltiple. En algunas realizaciones, un individuo con mieloma múltiple recidivante o refractario es uno que demostró enfermedad progresiva en los 60 días después del final de la terapia más reciente (o línea de terapia).

[0094] En algunas realizaciones, el individuo era refractario a la terapia anterior más reciente (o línea de terapia).

[0095] En algunas realizaciones, el individuo tiene mieloma múltiple recidivante/refractario (RRMM) con enfermedad mensurable (p. ej., proteína M en suero $\geq 0,5$ g/dL medida usando

inmunoelectroforesis de proteínas en suero y/o proteína M en orina ≥ 200 mg/24 horas medida usando inmunoelectroforesis de proteínas en orina y/o cadena ligera libre (FLC) en suero (es decir, ensayo de FLC ≥ 10 mg/dl (≥ 100 mg/L) y una relación anormal de FLC en suero ($<0,26$ o $>1,65$)) que ha recibido al menos 2 terapias anteriores, incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteasoma (p. ej., bortezomib, carfilzomib, o ixazomib) y era refractario a la última línea de terapia (es decir, línea de terapia más reciente). En algunas realizaciones, el individuo tiene una función renal, hepática y de la médula ósea adecuada.

[0096] En algunas realizaciones, el individuo tiene un mal pronóstico. En algunas realizaciones de los métodos y usos proporcionados en la presente memoria, el individuo ha recibido al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro terapias anteriores (o líneas de terapia), o más de cuatro terapias anteriores (o líneas de terapia), p. ej., al menos una cualquiera de 5, 6, 7, 8, 9, 10, u 11 terapias anteriores (o líneas de terapia) para el mieloma múltiple.

[0097] En algunas realizaciones, el individuo se ha sometido al menos a una terapia anterior (o línea de terapia) con lenalidomida. En algunas realizaciones, la terapia anterior con lenalidomida (o línea de terapia) comprendió al menos dos ciclos consecutivos de lenalidomida. En algunas realizaciones, el individuo ha fracasado (p. ej., fue no respondedor a) con una terapia anterior con lenalidomida (o una línea de terapia). En algunas realizaciones, un individuo que ha fracasado con una terapia anterior con lenalidomida (o una línea de terapia) no consiguió al menos una respuesta mínima (MR) durante la terapia (o línea de terapia) con lenalidomida. En algunas realizaciones, un individuo que ha fracasado con una terapia anterior con lenalidomida (o una línea de terapia) demostró enfermedad progresiva (PD) durante la terapia (o línea de terapia) con lenalidomida. Como se indica en otro lugar de la presente memoria, en algunas realizaciones, la “respuesta mínima” y la “enfermedad progresiva” se valoran según los criterios de Kumar et al. (2016) “International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.” *Lancet Oncol.* 17(8): e328-e346) y Durie et al. (2006) “International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 20: 1467-1473 (véase también la **Tabla 14** en la presente memoria). En algunas realizaciones, la terapia anterior con lenalidomida se administró durante la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, y/o posterior terapia (o línea de terapia) para el mieloma múltiple (es decir, antes de un tratamiento descrito en la presente memoria que comprende la administración del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab)). En algunas realizaciones, el individuo era refractario a lenalidomida. En algunas realizaciones, la lenalidomida anterior se administró al individuo como un agente único. En algunas realizaciones, la lenalidomida anterior se administró al individuo conjuntamente con al menos un agente adicional.

[0098] En algunas realizaciones, el individuo se ha sometido al menos a una terapia anterior (o al menos a una línea de terapia anterior) con un inhibidor del proteasoma. En algunas realizaciones, el inhibidor del proteasoma se selecciona del grupo que consiste en: bortezomib, carfilzomib, e ixazomib. En algunas realizaciones, la terapia anterior (o línea de terapia) con el inhibidor del

proteasoma comprendía al menos dos ciclos consecutivos del inhibidor del proteasoma. En algunas realizaciones, el individuo ha fracasado (p. ej., no fue respondedor a) con una terapia anterior con inhibidor del proteasoma (o una línea de terapia anterior). En algunas realizaciones, un individuo en el que fracasado una terapia anterior (o una línea de terapia) con el inhibidor del proteasoma no consiguió al menos una respuesta mínima (MR) durante la terapia (o línea de terapia) con el inhibidor del proteasoma. En algunas realizaciones, un individuo en el que fracasado una terapia anterior (o una línea de terapia) con un inhibidor del proteasoma demostró enfermedad progresiva (PD) durante la terapia (o línea de terapia) con el inhibidor del proteasoma. En algunas realizaciones, la terapia anterior con inhibidor del proteasoma se administró durante la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, y/o posterior terapia (o línea de terapia) para el mieloma múltiple (es decir, antes de un tratamiento descrito en la presente memoria que comprende la administración del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab)). En algunas realizaciones, el individuo era refractario al inhibidor del proteasoma (p. ej., tal como uno o más inhibidores del proteasoma). En algunas realizaciones, la terapia anterior con inhibidor del proteasoma se administró al individuo como un agente único. En algunas realizaciones, la terapia anterior con inhibidor del proteasoma se administró al individuo conjuntamente con al menos un agente adicional.

[0100] En algunas realizaciones, el individuo ha recibido al menos dos terapias anteriores (o líneas de terapia) incluyendo lenalidomida (como se describe en otro lugar de la presente memoria) y un inhibidor del proteasoma (como se describe en otro lugar de la presente memoria). En algunas realizaciones, el individuo también demostró progresión de la enfermedad mientras estaba con la terapia anterior más reciente o después de la compleción de la terapia anterior más reciente (p. ej., antes de un tratamiento descrito en la presente memoria que comprende la administración del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab)). En algunas realizaciones, la lenalidomida y el inhibidor del proteasoma se administraron al individuo en combinación. En algunas realizaciones, el individuo consiguió previamente una respuesta parcial (PR) o mayor a lenalidomida y/o al inhibidor del proteasoma (proporcionados solos o en combinación), pero demostró enfermedad progresiva (PD) en los 6 meses del final de la terapia (o línea de terapia) con lenalidomida y/o el inhibidor del proteasoma.

[0101] En algunas realizaciones, el individuo ha recibido terapia anterior (o al menos una línea de terapia anterior) con pomalidomida.

[0102] En algunas realizaciones, el individuo tiene un trastorno respiratorio, torácico, y/o mediastinal. En algunas realizaciones, el individuo tiene trastorno pulmonar obstructivo crónico (EPOC). En algunas realizaciones, el individuo está diagnosticado con EPOC antes del inicio de un tratamiento descrito en la presente memoria que comprende la administración del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el individuo desarrolla y/o está diagnosticado con EPOC después del inicio de un tratamiento descrito en la presente memoria que comprende la

administración del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el individuo tiene asma. En algunas realizaciones, el individuo está diagnosticado con asma antes del inicio de un tratamiento descrito en la presente memoria que comprende la administración del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el individuo desarrolla y/o está diagnosticado con asma después del inicio de un tratamiento descrito en la presente memoria que comprende la administración del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el individuo tiene (p. ej., experimenta) broncoespasmos. En algunas realizaciones, el individuo experimentó broncoespasmos antes del inicio de un tratamiento descrito en la presente memoria que comprende la administración del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el individuo desarrolla broncoespasmos después del inicio de un tratamiento descrito en la presente memoria que comprende la administración del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el individuo tiene uno o más de los siguientes: hipersensibilidad bronquial, tos, disnea, disnea en reposo, disnea durante el ejercicio, enfisema, hipoxia, infiltración pulmonar, dolor orofaríngeo, efusión pleural, dolor pleurítico, embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, rinitis alérgica, y rinorrea. En algunas realizaciones, el individuo experimentó uno o más de hipersensibilidad bronquial, tos, disnea, disnea en reposo, disnea durante el ejercicio, enfisema, hipoxia, infiltración pulmonar, dolor orofaríngeo, efusión pleural, dolor pleurítico, embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, rinitis alérgica, y rinorrea antes del inicio de un tratamiento descrito en la presente memoria que comprende la administración del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab). En algunas realizaciones, el individuo desarrolla uno o más de hipersensibilidad bronquial, tos, disnea, disnea en reposo, disnea durante el ejercicio, enfisema, hipoxia, infiltración pulmonar, dolor orofaríngeo, efusión pleural, dolor pleurítico, embolismo pulmonar, hipertensión pulmonar, rinitis alérgica, y rinorrea después del inicio de un tratamiento descrito en la presente memoria que comprende la administración del anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab).

[0103] En algunas realizaciones, el individuo no tiene mieloma múltiple refractario primario. En algunas realizaciones, un individuo con mieloma múltiple refractario primario es uno que nunca ha conseguido al menos una respuesta mínima (MR) con ninguna terapia (o línea de terapia) durante el curso de la enfermedad. En algunas realizaciones, el individuo no tiene enfermedad de cadena ligera libre (FLC) mensurable solo. En algunas realizaciones, el individuo no ha recibido tratamiento anterior con un anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el individuo no ha recibido una terapia anterior (o una línea de terapia anterior) con isatuximab. En algunas realizaciones, el individuo no ha demostrado enfermedad progresiva (PD) durante una terapia anterior (o línea de terapia anterior) con un anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el individuo no ha demostrado PD en los 60 días después del final de una terapia (o línea de terapia) con un anticuerpo anti-CD38. En algunas realizaciones, el individuo no ha recibido una terapia anterior (o una línea de terapia anterior) con pomalidomida. En algunas realizaciones, el individuo no ha recibido un trasplante alogénico de

células madre hematopoyéticas anterior.

[0104] En algunas realizaciones, el individuo tiene menos de 65 años de edad. En algunas realizaciones, el individuo tiene entre 65 y menos de 75 años de edad. En algunas realizaciones, el individuo tiene 75 años de edad o más. En algunas realizaciones, el individuo es una mujer (p. ej., una mujer fértil con edad para tener niños). En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación del Estado Funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de no más de 0, no más de 1, o no más de 2. En algunas realizaciones, el individuo está en Estadio I, Estadio II, o Estadio III según el Sistema de Estadificación Internacional (ISS) para el Mieloma Múltiple.

Tratamiento con un Agente Único y de Combinación

[0105] En algunas realizaciones, un método de tratamiento descrito en la presente memoria comprende la administración de un anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) como un agente único (p. ej., como monoterapia). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra conjuntamente con al menos un agente adicional (tal como dos o más agentes adicionales). El agente adicional puede ser un fármaco que es una molécula pequeña o un biológico, tal como un anticuerpo.

[0106] En algunas realizaciones, el al menos un agente adicional comprende un fármaco inmunomodulador (IMiD®). En algunas realizaciones, el IMiD® administrado conjuntamente con el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) es talidomida, lenalidomida, y/o pomalidomida. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) y el fármaco inmunomodulador se administran además conjuntamente con un corticosteroide, p. ej., dexametasona o prednisona. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra conjuntamente con lenalidomida y dexametasona. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra conjuntamente con pomalidomida y dexametasona. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab), el fármaco inmunomodulador (p. ej., lenalidomida), y el corticosteroide (p. ej., dexametasona) se administran además conjuntamente con un agente anticoagulante (p. ej., aspirina, warfarina, o heparina).

[0107] En algunas realizaciones, el al menos un agente adicional comprende un inhibidor del proteasoma. En algunas realizaciones, el inhibidor del proteasoma administrado conjuntamente con el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) es bortezomib, carfilzomib, citrato de ixazomib, marizomib, y/u oprozomib. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) y el inhibidor del proteasoma se administran además conjuntamente con un corticosteroide, p. ej., dexametasona o prednisona. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) y el inhibidor del proteasoma, se administran conjuntamente con un IMiD® (p. ej., talidomida, lenalidomida, y/o pomalidomida). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra conjuntamente con carfilzomib, lenalidomida, y dexametasona. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 se administra conjuntamente con bortezomib, lenalidomida, y dexametasona. En algunas realizaciones,

el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) y el inhibidor del proteasoma se administran además conjuntamente con un agente alquilante (p. ej., incluyendo, sin limitación, ciclofosfamida, monohidrato de ciclofosfamida, bendamustina, hidroclicloruro de bendamustina, busulfán, carmustina, lomustina, melfalán, flufenamida de melfalán, hidroclicloruro de melfalán, tiotepa, treosulfán). En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) se administra conjuntamente con bortezomib, lenalidomida, y dexametasona.

[0108] Adicionalmente o alternativamente, en algunas realizaciones, el al menos un agente adicional comprende un inhibidor de la histona desacetilasa (inhibidor de HDAC), p. ej., sin limitación, panobinostat o lactato de panobinostat). Adicionalmente o alternativamente, en algunas realizaciones, el al menos un agente adicional comprende una antraciclina, p. ej., sin limitación, daunorrubicina, doxorrubicina, hidroclicloruro de doxorrubicina, idarrubicina, hidroclicloruro de doxorrubicina liposomal, mitoxantrona, doxorrubicina liposomal pegilada, o hidroclicloruro de doxorrubicina liposomal pegilada. Adicionalmente o alternativamente, en algunas realizaciones, el al menos un agente adicional comprende un corticosteroide, p. ej., sin limitación, betametasona, fosfato sódico de betametasona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, o prednisona. Adicionalmente o alternativamente, en algunas realizaciones, el al menos un agente adicional comprende un alcaloide de vinca, p. ej., sin limitación, vincristina o sulfato de vincristina.

Artículos de Fabricación o Kits

[0109] En otra realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación o un kit que comprende un anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab). En algunas realizaciones, el artículo de fabricación o kit comprende además un prospecto que comprende instrucciones para usar el anticuerpo anti-CD38 (p. ej., isatuximab) para tratar o retrasar la progresión del mieloma múltiple (p. ej., mieloma múltiple refractario o mieloma múltiple recidivante y refractario) en un individuo que ha recibido al menos dos terapias anteriores para el mieloma múltiple (p. ej., incluyendo lenalidomida y un inhibidor del proteasoma). En algunas realizaciones, el artículo de fabricación o kit comprende además un prospecto o etiqueta que comprende instrucciones para administrar una o más dosis de 10 mg/kg de anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab), en donde cada dosis está en un volumen de 250 ml, según un método descrito en la presente memoria. En algunas realizaciones, el artículo de fabricación o kit comprende además un prospecto o etiqueta que comprende instrucciones para administrar 20 mg/kg de anticuerpo anti-CD38 (tal como isatuximab).

[0110] Se considera que la memoria descriptiva es suficiente para permitir que un experto en la técnica lleve a la práctica la invención. Diversas modificaciones de la invención, además de las mostradas y descritas en la presente memoria, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y se encuentran en el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las

publicaciones, patentes, y solicitudes de patente citadas en la presente memoria se incorporan por el presente documento por referencia en su totalidad para todos los propósitos.

Ejemplo 1A: Resultados Preliminares de un estudio de Fase 1b para evaluar la factibilidad y seguridad de la infusión de isatuximab en un volumen fijo con una duración corta en combinación con pomalidomida y dexametasona para el mieloma múltiple recidivante y/o refractario.

[0111] Este ejemplo describe un estudio de Fase 1b multicentro, abierto, no comparativo, que valoró una administración en infusión simplificada de isatuximab (I) en combinación con pomalidomida y dexametasona (Pd) usando un volumen de infusión fijo en pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario (RRMM) que han estado expuestos previamente a inhibidores del proteasoma y fármacos inmunomoduladores y que son recidivantes/refractarios a la terapia más reciente.

I. Objetivos del Estudio

[0112] El objetivo primario de este estudio fue evaluar la factibilidad de isatuximab (I) administrado de un volumen de infusión fijo en combinación con pomalidomida y dexametasona (Pd) como se valora por la aparición de reacciones a la infusión (IR) de Grado ≥ 3 .

[0113] Los objetivos secundarios de este estudio fueron: **(1)** evaluar la duración de la infusión para la administración de isatuximab en combinación con Pd en un volumen de infusión fijo; **(2)** evaluar el perfil de seguridad de la administración de la combinación de Pd con isatuximab con volumen fijo; **(3)** evaluar la inmunogenicidad de isatuximab en combinación con Pd; y **(4)** describir la eficacia de la combinación de isatuximab con Pd en términos de tasa de respuesta global (ORR, *es decir*, CR + VGPR + PR) y tasa de beneficio clínico (CBR, *es decir*, CR + VGPR + PR + MR) sobre la base de los criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma (IMWG) y la duración de la respuesta en pacientes con RRMM (véase la **Tabla 14**) (Kumar *et al.*, (2016) *Lancet Oncol.* 17(8):e328-e346 y Durie *et al.* (2006) “International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 20: 1467-1473.).

[0114] Los Objetivos Exploratorios de este estudio fueron: **(1)** investigar el subtipo molecular del mieloma múltiple (como se define por citogenética) y respuesta clínica; **(2)** investigar la relación entre los determinantes inmunogenéticos, inmunofenotipo y parámetros de respuesta clínica; **(3)** valorar a los pacientes con enfermedad residual mínima (MRD) que consiguen una respuesta completa (CR) y correlacionar con el resultado clínico (véase la **Tabla 14**); y **(4)** investigar la interferencia potencial de isatuximab con la valoración de la proteína M en ensayos de inmunoelectroforesis e inmunofijación.

II. Población del Estudio

A. Criterios de Inclusión

[0115] Los pacientes elegibles se consideraron para la inclusión en este estudio si cumplían con

todos los criterios siguientes:

- Paciente que había sido diagnosticado previamente con mieloma múltiple (MM) sobre la base de criterios estándar y que requirió tratamiento porque el MM era recidivante después de una respuesta, según los criterios de IMWG.
- Paciente que recibió al menos dos terapias previas, incluyendo lenalidomida e inhibidor del proteasoma, y que había demostrado progresión de la enfermedad en la última terapia o después de la compleción de la última terapia.
- Paciente que tenía enfermedad mensurable definida como al menos uno de los siguientes:
 - Proteína M en suero $\geq 0,5$ g/dL (≥ 5 g/L).
 - Proteína M en orina ≥ 200 mg/24 horas.
 - Ensayo de cadena ligera libre en suero (sFLC): Ensayo de FLC implicado ≥ 10 mg/dL (≥ 100 mg/L) y una relación anormal de FLC en suero ($< 0,26$ o $> 1,65$).
- Todos los pacientes incluidos en este ensayo se registraron en y cumplieron con todos los requerimientos del programa POMALYST REMS™ ([www\(dot\)pomalystrems\(dot\)com](http://www(dot)pomalystrems(dot)com)).

B. Criterios de Exclusión

[0116] Los pacientes que cumplían con cualquiera de los siguientes criterios fueron inelegibles para este estudio:

- Pacientes masculinos o femeninos menores de 18 años de edad.
- Pacientes diagnosticados o tratados para otra malignidad en los 3 años anteriores a la inclusión, con la excepción de resección completa de carcinoma de células basales o carcinoma de células escamosas de la piel, una malignidad *in-situ*, o cáncer de próstata de riesgo bajo después de terapia curativa.
- Pacientes con una puntuación en el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) mayor de 2, o una esperanza de vida menor de o igual a 3 meses.
- Criterios de Exclusión de Laboratorio Clínico: Los pacientes se excluyeron si los resultados de cribado del laboratorio eran como sigue:
 - Recuento de neutrófilos absoluto (ANC) < 1.000 células/ μ l ($1,0 \times 10^9$ /L). No se podía usar factor de crecimiento en los 7 días previos.
 - Aspartato aminotransferasa (AST/SGOT) o Alanina aminotransferasa (ALT/SGPT) $\geq 2,5$ x límite superior del normal (ULN).

- Recuento de plaquetas <50.000 células/ μ l ($50 \times 10^9/L$) sin transfusión de plaquetas en los 7 días previos.
- Bilirrubina total >1,5 x ULN.
- Aclaramiento de creatinina calculado (CrCl) usando <30 mL/min según la ecuación MDRD:
 - Tasa de filtración glomerular (mL/min/1,73 m^2) = $175 \times (\text{Scr})^{-1,154} \times (\text{Edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si es Mujer}) \times (1,212 \text{ si es Afroamericano})$, donde Scr es la creatinina en suero en mg/dL y Edad está en años de edad.
- Nivel de calcio en suero (corregido para albúmina) por encima del rango ULN. Se permitió el tratamiento de hipercalcemia y se dejó que los pacientes se incluyeran en este estudio si la hipercalcemia volvió al nivel normal con tratamiento estándar.
- Refractario primario o intolerante a la terapia anterior con cualquier anticuerpo monoclonal (MoAb) anti-CD38 o tenía progresión de la enfermedad (después de conseguir una respuesta de $\geq$ MR) durante MoAb anti-CD38, administrado como última terapia.
- Recibió cualquier fármaco en investigación en los 14 días o 5 semividas del fármaco en investigación, lo que sea más largo.
- Terapia anticancerosa anterior en 14 días.
- Cualquier reacción adversa de Grado >1 no resuelta de los tratamientos previos según el NCI CTC AE v. 4.03. Se permitió la presencia de alopecia o neuropatía periférica de Grado $\leq$ 2 sin dolor.
- Trasplante de células madre alogénico previo con Enfermedad de Injerto frente a Huésped (GVHD) activa o ha estado con terapia inmunosupresora en los últimos 2 meses antes de la inclusión en el estudio.
- Requerimiento diario de corticosteroides (equivalente a 10 mg/día de prednisona durante más de 7 días consecutivos excepto la inhalación de corticosteroides y pacientes que se están tratando para insuficiencia adrenal/terapia de reemplazo).
- Paciente que se sabía que era positivo para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), positivo para el antígeno de superficie de la Hepatitis B, o tenía una infección activa de hepatitis C.
- Cualquier afección médica clínicamente significativa, no controlada, que, en la opinión del Investigador, había impuesto un riesgo excesivo para el paciente o podía haber interferido con el cumplimiento o interpretación de los resultados del estudio.
- Historial de eritema multiforme o hipersensibilidad grave a IMiD® anteriores.

- Hipersensibilidad o historial de intolerancia a IMiD®, dexametasona, sacarosa, histidina (como base y sal hidrocloreto) y polisorbato 80 o cualquiera de los componentes de la terapia del estudio que no son susceptibles de premedicación con esteroides y bloqueantes H2 o prohibiría un tratamiento adicional con estos agentes.
- Hipersensibilidad al boro y/o manitol (es decir, donde los productos medicinales en investigación (IMP) y/o productos medicinales no en investigación (NIMP) contienen boro y/o manitol)
- Incapacidad para tolerar la tromboprolifaxis.

III. Diseño del estudio

A. Punto final primario

[0117] El punto final primario de este estudio fue la incidencia de las IR de Grado ≥ 3 reportadas durante las primeras seis infusiones de isatuximab, de un volumen de infusión fijo en combinación con Pd.

B. Puntos finales secundarios

[0118] Los puntos finales secundarios de este estudio fueron:

i. Duración del tiempo de la infusión

[0119] La duración de la infusión se midió desde el inicio de la infusión de isatuximab hasta el final de la infusión de isatuximab, independientemente de una parada/interrupción temporal.

ii. Seguridad e Inmunogenicidad

[0120] La seguridad se valoró a través de la recogida de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) y cambios en los parámetros de laboratorio (hematología, bioquímica, y análisis de orina), signos vitales (frecuencia cardíaca, presión sanguínea, y peso corporal), ECG, examen físico, y EF ECOG. Los pacientes se valoraron para determinar la presencia de anticuerpos anti-fármaco (ADA) humanos frente a isatuximab. Un evento adverso se definió como cualquier aparición médica inadecuada en un paciente al que se administró un producto farmacéutico, y que no tiene necesariamente una relación causal con el tratamiento del estudio.

iii. Eficacia

[0121] La eficacia se valoró según los Criterios de Respuesta del IMWG actualizados (véase Kumar S. *et al.*, *Lancet Oncol.* 2016; 17(8): e328-e46; Durie *et al.* (2006) “International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 20: 1467-1473; y la **Tabla 14** en la presente memoria) para evaluar el porcentaje de pacientes con respuesta objetiva (tasa de respuesta global),

con respuesta de Beneficio Clínico (CBR) usando los criterios de respuesta definidos en el IMWG, y la duración de la respuesta.

C. Puntos Finales Exploratorios

[0122] Las muestras de médula ósea y/o sangre se analizaron para determinar el perfilado genómico y el subtipo molecular del mieloma múltiple (usando citogenética) y médula ósea para los niveles de ARNm de CD38. Estos marcadores se correlacionaron con la respuesta clínica. Además, el análisis citogenético se llevó a cabo en muestras de sangre para detectar determinantes inmunogenéticos (tales como polimorfismos de Fc, Antígeno Leucocitario Humano (HLA) y receptores semejantes a Inmunoglobulina de las Células NK (KIR), etc.) correlacionados con la respuesta clínica. También se valoró la correlación del inmunofenotipo (tal como subconjuntos de células B, células T, y células Asesinas Naturales (NK)) en la sangre periférica con parámetros de respuesta clínica. Finalmente, se valoró la MRD por secuenciación en pacientes con CR y se correlacionó con el resultado clínico.

D. Métodos Estadísticos

[0123] La incidencia de IR de grado ≥ 3 reportada determinó el tamaño de la muestra. Con un total de aproximadamente 40 pacientes, el volumen de infusión fijo de isatuximab no se considerará factible si el límite inferior del CI del 95 % es $>5,5$ %; *es decir*, si ≥ 6 pacientes tienen IR de grado ≥ 3 .

[0124] La evaluación estadística para todos los análisis fue descriptiva y se realizó sobre la base de todos los pacientes tratados que completaron al menos 6 infusiones de isatuximab o terminaron el tratamiento del estudio pronto (con final definitivo del tratamiento). Los datos continuos se resumieron usando el número de datos disponibles, media, desviación estándar, mediana, mínimo, y máximo. Los datos categóricos y ordinales se resumieron usando el número y porcentaje de pacientes. El número (porcentaje) de pacientes con IR de Grado ≥ 3 en las primeras seis infusiones de isatuximab entre los pacientes evaluables para la valoración de IR se analizó con un intervalo de confianza del 95 % usando el método de Clopper-Pearson.

E. Duración de la Participación en el Estudio

[0125] La duración del estudio para un paciente individual incluyó un periodo de cribado para la inclusión de hasta 21 días. El periodo de tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad, AE inaceptable u otra razón para la discontinuación. Los pacientes se sometieron a seguimiento durante un mínimo de 30 días después del último uso del producto medicinal en investigación/ producto medicinal no en investigación (IMP/NIMP) o más de 30 días en el caso de eventos adversos (AE) relacionados con el IMP/NIMP no resueltos. Para todos los pacientes, cualquier evento adverso relacionado con el tratamiento del estudio, y todos los eventos adversos graves (SAE)

(independientemente de su relación causal con el tratamiento del estudio) en curso en el momento de la discontinuación del tratamiento del estudio se siguieron durante el periodo de seguimiento hasta la resolución o estabilización. La fecha de corte del análisis primario ocurrió cuando el último paciente incluido completó seis infusiones. La fecha de corte del análisis final fue 10 meses después de la fecha de la primera dosis del último paciente incluido.

[0126] No se recogieron muestras para análisis de ADA después de 10 ciclos. Si la última muestra para ADA fue positiva o inconclusa, se hizo un muestreo para ADA adicional 3 meses después. No se muestreó más para ADA, incluso si la muestra de 3 meses fue positiva.

F. Esquema de infusión de volumen fijo

[0127] Como se muestra en la **FIG. 1**, el Isatuximab se administró intravenosamente (IV) durante un proceso de una etapa a la dosis seleccionada de 10 mg/kg de un volumen fijo de 250 mL con una tasa de infusión expresada en mL/h. El volumen fijo se administró en los días 1, 8, 15, y 22 del primer ciclo de 28 días. Durante cada ciclo de 28 días posterior, el volumen fijo se administró en los días 1 y 15. El peso del paciente se midió antes de cada ciclo para permitir el cálculo de la dosis de isatuximab. La pomalidomida se administró oralmente en los días 1-21 de cada ciclo de 28 días. La dexametasona se administró oralmente o intravenosamente en los Días 1, 8, 15, y 22 de cada ciclo de 28 días. Cuando la dexametasona se coadministró como parte de la premedicación, se administró oralmente o intravenosamente antes de la administración de isatuximab. Como se describe con más detalle a continuación, todos los pacientes recibieron profilaxis antes del tratamiento para reacciones de hipersensibilidad.

[0128] Las IR de Grado 3 o mayor se valoraron durante las primeras seis infusiones de isatuximab. El tratamiento del estudio de pacientes que experimentaron una IR de Grado ≥ 3 se discontinuó permanentemente y se administró una terapia de soporte apropiada. Después de la sexta infusión, los pacientes continuaron con el tratamiento del estudio hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, u otras razones para la discontinuación. Como se describe con más detalle a continuación, los pacientes iniciaron ciclos adicionales si cumplían con los criterios para el inicio de un nuevo ciclo de terapia.

G. Tasas de infusión de volumen fijo

[0129] **Primera infusión:** La primera infusión se inició a una tasa de infusión de 25 mL/hora. En ausencia de IR, después de 1 hora de infusión, la tasa de infusión se incrementó en incrementos de 25 mL/hora cada 30 minutos, hasta una tasa de infusión máxima de 150 mL/hora. En el caso de IR de Grado 2 durante la primera infusión, la infusión se reinició a la mitad de la tasa (12,5 mL/hora) de la tasa de infusión inicial después de la mejoría de las IR a Grado ≤ 1 . Si los síntomas no recurrieron después de 30 minutos, la tasa de infusión se incrementó en incrementos de 25 mL/hora cada 30 minutos, hasta que se infundió el volumen total.

[0130] Segunda infusión: La segunda infusión se inició a una tasa de 50 mL/hora. En ausencia de IR de Grado 2 después de 30 minutos de infusión, la tasa se incrementó en 100 mL/hora durante 30 minutos, después 200 mL/hora durante 30 minutos, y después 300 mL/hora hasta que se infundió el volumen total. En el caso de IR de Grado 2 durante la segunda infusión, las infusiones se reiniciaron a la mitad de la tasa de la tasa de infusión inicial (25 mL/hora) cuando las IR mejoraron a Grado ≤ 1 . Si los síntomas no recurrieron después de 30 minutos, la tasa de infusión se incrementó en incrementos de 50 mL/hora cada 30 minutos, hasta que se infunde el volumen total.

[0131] Tercera infusión y posteriores: La tercera infusión y posteriores se iniciaron a una tasa de infusión fija de 200 mL/hora, hasta que se infundió el volumen total. En el caso de IR de Grado 2 durante la tercera infusión, la infusión se reinició a la mitad de la tasa de infusión (100 mL/hora) cuando las IR mejoraron a Grado ≤ 1 . Si los síntomas no recurrieron después de 30 minutos, la tasa de infusión se incrementó en incrementos de 50 mL/hora cada 30 minutos, hasta que se infundió el volumen total.

H. Productos medicinales en investigación (IMP)

i. Isatuximab

[0132] El isatuximab es un anticuerpo anti-CD38 que comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 10 y una cadena ligera que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 11. El isatuximab se proporcionó como un concentrado estéril, no pirógeno, inyectable, incoloro en viales de vidrio de 30 mL equipados con cierre elastomérico. Cada vial contenía 20 mg/mL (500 mg/25 mL) de isatuximab en tampón de histidina 20 mM, sacarosa al 10 % (p/v), polisorbato 80 al 0,02 % (p/v), pH 6,0. Se permitieron los viales con partículas de color blanco a blanquecino. Cada vial contenía un contenido nominal de 500 mg de isatuximab.

[0133] El isatuximab se administró a la dosis seleccionada de 10 mg/kg IV (de un volumen fijo de 250 mL) en los días 1, 8, 15, y 22 del primer ciclo de 28 días. Durante los ciclos posteriores, el isatuximab se administró en los días 1 y 15. El peso del paciente se midió antes de cada ciclo para permitir el cálculo de la dosis de isatuximab.

[0134] Para la administración a pacientes, el volumen apropiado de isatuximab se diluyó en una bolsa de infusión de disolución de cloruro de sodio al 0,9 %. No se requiere protección frente a la luz para el almacenamiento en las bolsas de infusión. El Producto medicinal en investigación se almacenó a +2 °C a +8 °C.

ii. Pomalidomida

[0135] Las cápsulas de pomalidomida se administraron oralmente desde los días 1-21 de cada ciclo de 28 días a la dosis de 4 mg, según la información prescrita para la pomalidomida (disponible en el sitio web: [www\(dot\)accessdata.fda\(dot\)gov/drugsatfda_docs/label/2013/204026lbl\(dot\)pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204026lbl.pdf)).

iii. Dexametasona

[0136] La dexametasona (40 mg para pacientes más jóvenes de 75 años de edad; 20 mg para pacientes de 75 años de edad o mayores) se administró bien oralmente (PO) o por infusión IV en los días 1, 8, 15, y 22 de cada ciclo de 28 días.

I. Productos Medicinales no en Investigación (NIMP) – Premedicación para la prevención de Reacciones a la Infusión (IR)

[0137] Los pacientes recibieron rutinariamente premedicaciones antes de la infusión de isatuximab para reducir el riesgo y gravedad de las IR observadas comúnmente con los anticuerpos monoclonales. Los agentes de premedicación recomendados fueron: difenhidramina, 25-50 mg, administrada IV (o equivalente, se prefirió la ruta intravenosa para al menos las primeras 4 infusiones); ranitidina, 50 mg, administrada IV (o equivalente); y acetaminofeno, 650-1.000 mg, administrado PO 15 - 30 minutos (pero no más de 60 minutos) antes de la infusión de isatuximab. Una vez se completó el régimen de premedicación, se inició la infusión de isatuximab.

[0138] Además, se administraron 40 mg de dexametasona (o 20 mg en el caso de pacientes ≥ 75 años de edad) como parte de la premedicación PO o IV antes de la administración de isatuximab. Como la dexametasona también era un IMP administrado en los Días 1, 8, 15, y 22 de cada ciclo de 28 días, durante los días de las infusiones de isatuximab, la dexametasona se administró solo una vez antes de la infusión de isatuximab, y se usó la administración única tanto para la premedicación como para el tratamiento del estudio. El orden de la administración de las premedicaciones se proporciona a continuación:

[0139] Cuando la dexametasona se administró PO, se usó el siguiente orden:

- Dexametasona 40 mg PO (o 20 mg PO para pacientes ≥ 75 años de edad).
- Acetaminofeno (paracetamol) 650 mg a 1.000 mg PO.
- Ranitidina 50 mg IV (o equivalente).
- Difenhidramina 25 mg a 50 mg IV (o equivalente).

[0140] Cuando la dexametasona se administró IV, se usó el siguiente orden:

- Acetaminofeno (paracetamol) 650 mg a 1.000 mg PO.
- Ranitidina 50 mg IV (o equivalente).
- Difenhidramina 25 mg a 50 mg IV (o equivalente).
- Dexametasona 40 mg IV (o 20 mg IV para pacientes ≥ 75 años de edad).

[0141] Para los pacientes que no podían tolerar la dexametasona durante el tratamiento del estudio o la dexametasona se detuvo prematuramente, se administró solo metilprednisolona 100 mg IV como premedicación. Sin embargo, ambos fármacos no se usaron al mismo tiempo para propósitos

de premedicación.

J. Retrasos, omisiones, y/o modificaciones de la dosis

i. Isatuximab

[0142] No se autorizaron reducciones de la dosis para el isatuximab. Si ocurrió la reducción de la dosis de isatuximab, el paciente abandonó el tratamiento del estudio a no ser que se observara un beneficio claro de la terapia.

[0143] Los pacientes omitieron una dosis de isatuximab si ocurrió toxicidad en un ciclo y no se recuperó el día de la infusión planeada. En dichos casos, la infusión podría retrasarse hasta 3 días. De otra forma, la infusión se omitió y los pacientes recibieron la siguiente infusión de isatuximab después de la recuperación de la toxicidad. No se permitieron más de dos omisiones de infusiones de isatuximab consecutivas por paciente.

[0144] La detención y alteración de la tasa de infusión de isatuximab se permitió en respuesta a IR como sigue:

[0145] *IR de Grado 1:* La interrupción de la infusión o la intervención no estaba indicada para pacientes que experimentaron IR de Grado 1. Sin embargo, si la infusión se paró según se consideró necesario, la IR se clasificó como Grado 2.

[0146] *IR de Grado 2:* La interrupción de la infusión y las premedicaciones adicionales, según fue necesario, estaban indicadas para pacientes que experimentaron IR de Grado 2. Una vez una IR de Grado 2 mejoró a Grado ≤ 1 , la infusión se reinició a la mitad de la tasa de infusión original bajo monitorización cercana y cuidado paliativo, según fue necesario. Si los síntomas no recurrieron después de 30 minutos, la tasa de infusión se incrementó como sigue:

- incrementos de 25 mL/hora cada 30 minutos, hasta que se infundió el volumen total durante la primera infusión.
- incrementos de 50 mL/hora cada 30 minutos, hasta que se infundió el volumen total durante la segunda infusión.
- incrementos de 50 mL/hora cada 30 minutos, hasta que se infundió el volumen total durante la tercera infusión y posteriores.

[0147] *IR de Grado 3 o 4:* Los pacientes con IR de Grado 3 o 4 discontinuaron permanentemente el tratamiento con isatuximab y se les administró una terapia apropiada.

ii. Pomalidomida

[0148] Una o varias dosis de pomalidomida se omitieron en un ciclo si ocurrió toxicidad y no se recuperó el día de la infusión/administración planeada. La dosis de pomalidomida se ajustó desde la dosis de partida de 4 mg a 3 mg para la primera reducción de la dosis, 2 mg para la segunda reducción de la dosis, y 1 mg para la tercera reducción de la dosis. No se permitió más de 3 reducciones de la

dosificación de pomalidomida por paciente. Una vez reducida, la dosificación nunca se volvió a escalar. Si se coadministraron inhibidores fuertes de CYP1A2 en presencia de inhibidores fuertes de CYP3A4 e inhibidores de la glicoproteína P, la dosis de pomalidomida se redujo un 50 %. Si la pomalidomida se discontinuó permanentemente prematuramente, entonces el isatuximab se continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o el rechazo del paciente a tratamiento adicional.

iii. Dexametasona

[0149] Una o varias dosis de dexametasona se omitieron en un ciclo si ocurrió toxicidad y no se recuperó el día de la infusión/administración planeada. Para los pacientes más jóvenes de 75 años de edad, la dosis de partida de 40 mg de dexametasona se ajustó a 20 mg para la primera reducción de la dosis, 12 mg para la segunda reducción de la dosis, 8 mg para la tercera reducción de la dosis, y la dexametasona se discontinuó si fueron necesarias reducciones adicionales. Para los pacientes de 75 años de edad o mayores, la dosis de partida de 20 mg de dexametasona se ajustó a 12 mg para la primera reducción de la dosis, 8 mg para la segunda reducción de la dosis, 4 mg para la tercera reducción de la dosis, y la dexametasona se discontinuó si fueron necesarias reducciones adicionales. Una vez reducida, la dosificación nunca se volvió a escalar. Si la dexametasona se discontinuó permanentemente prematuramente, entonces el isatuximab se continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable o el rechazo del paciente a tratamiento adicional.

K. Terapia concomitante

[0150] Se proporcionó medicación profiláctica estándar con agentes antihistamínicos y antipiréticos sin profilaxis posinfusión con corticosteroides. La premedicación después de 4 infusiones se reconsideró. La profilaxis anticoagulante se requirió después de una valoración de los factores de riesgo subyacentes en cada paciente. A no ser que hubiera un riesgo excesivo de hemorragia, todos los pacientes recibieron tratamiento antitrombótico estándar (p. ej., profiláctico) a no ser que estuviera contraindicado.

L. Inicio de un nuevo ciclo

[0151] Se inició un ciclo de tratamiento del estudio si se cumplían los siguientes criterios:

- $ANC \geq 1.000/mm^3$. El uso de G-CSF se permitió durante todos los ciclos y se permitió el mismo día que la administración del tratamiento.
- Recuento de plaquetas $\geq 50.000/mm^3$. Se permitieron transfusiones de plaquetas durante todos los ciclos y se permitieron el mismo día que la administración del tratamiento.
- Cualquier AE relacionado con el IMP se había reducido a menos de Grado 1 de gravedad o línea base.

[0152] Si los criterios anteriores no se cumplían en el día 1 del ciclo programado, los pacientes se reevaluaron semanalmente. Los pacientes que no cumplían con los criterios anteriores en 14 días

del día 1 del ciclo programado discontinuaron el tratamiento del estudio.

IV. Resultados

A. Características de los pacientes

[0153] Todos los pacientes que completaron al menos 6 infusiones de isatuximab (2 ciclos) o terminaron el tratamiento del estudio pronto (con final del tratamiento definitivo) se incluyeron en los resultados. Por tanto, se incluyó a un total de 34 pacientes, de los cuales 24 (70,6 %) todavía estaban con el tratamiento al final del estudio y 10 (29,4 %) habían terminado el tratamiento pronto (**Tabla 1**).

[0154] Como se muestra en la **Tabla 1**, las razones para la discontinuación definitiva del tratamiento del estudio entre los 10 (29,4 %) pacientes que habían terminado el tratamiento pronto fueron: progresión de la enfermedad (7 pacientes) y AE (3 pacientes). Un paciente discontinuó prematuramente el tratamiento con pomalidomida, y ningún paciente discontinuó prematuramente el tratamiento con dexametasona.

Tabla 1: Número de pacientes en todos los pacientes tratados y razones para la discontinuación del tratamiento.

	Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona 10 mg/kg QW/Q2W (N=34)
Fuera del tratamiento	10 (29,4 %)
Razones para la discontinuación definitiva del tratamiento	
Evento adverso	3 (8,8 %)
Progresión de la enfermedad	7 (20,6 %)
Razones para la discontinuación prematura de pomalidomida	
Evento adverso	1 (2,9 %)
Tratamiento en curso	24 (70,6 %)

[0155] La **Tabla 2** proporciona un resumen de las características demográficas de los 34 pacientes tratados. La mediana de la edad fue 64 años (rango 46 a 85 años), con la mayoría de los pacientes con una edad <65 años (55,9 %). Hubo 18 pacientes femeninos y 16 masculinos. La mayoría de los pacientes eran Blancos (88,2 %) y no Hispanos o Latinos (85,3 %). Todos los pacientes tenían un EF ECOG de 0 o 1, excepto un paciente (2,9 %) que tenía un EF ECOG 2. En la entrada en el estudio, los pacientes tenían pesos corporales que variaban de 40 kg a 121 kg con una mediana de 89,1 kg.

Tabla 2: Características demográficas de todos los pacientes tratados.

Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona 10 mg/kg QW/Q2W (N=34)	
Edad (años)	
Número	34
Media (SD)	63,1 (10,6)
Mediana	64,0
Mín : Máx	46 : 85
Edad por categoría	
<65 años	19 (55,9 %)
≥65 - <75 años	10 (29,4 %)
≥75 años	5 (14,7 %)
Raza [n (%)]	
Número	34
Blanca	30 (88,2 %)
Negra o Afroamericana	2 (5,9 %)
Asiática	1 (2,9 %)
Otra	1 (2,9 %)
Etnicidad [n (%)]	
Número	33
Hispano o Latino	4 (11,8 %)
No Hispano o Latino	29 (85,3 %)
Ausente	1 (2,9 %)
Sexo [n (%)]	
Número	34
Masculino	16 (47,1 %)
Femenino	18 (52,9 %)
Peso (kg)	
Número	34
Media (SD)	83,1 (23,3)
Mediana	89,1
Mín : Máx	40 : 121
EF ECOG [n (%)]	
Número	34
0	10 (29,4 %)
1	23 (67,6 %)
2	1 (2,9 %)

Nota: Los números reportados corresponden al recuento de los pacientes con los datos no ausentes usados para el cálculo del porcentaje.

[0156] Como se muestra en la **Tabla 3**, en la entrada en el estudio, 15 (44,1 %), 10 (29,4 %), y 5 (14,7 %) pacientes tenían criterios del Sistema de Estadificación Internacional (ISS) de Estadio I, II, y

III, respectivamente. El estadio ISS de 4 pacientes (11,8 %) era desconocido. La mayor parte de los pacientes (67,6 %) tenía proteína M en suero mensurable. Los pacientes tenían una mediana del 12,6 % (rango 0 % al 96,0 %) de células plasmáticas en la médula ósea, con un 47,1 % de los pacientes que tenía un 20 % a 50 % de células plasmáticas en la médula ósea. La mayor parte de los pacientes (67,6 %) tenía lesiones óseas en la línea base, y 10 (29,4 %) pacientes tenían plasmacitoma presente en la línea base.

Tabla 3: Características de la enfermedad en la entrada en el estudio de todos los pacientes tratados.

	Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona 10 mg/kg QW/Q2W (N=34)
ISS en la entrada en el estudio [n (%)]	
Estadio I	15 (44,1 %)
Estadio II	10 (29,4 %)
Estadio III	5 (14,7 %)
Ausente	4 (11,8 %)
Paraproteína mensurable en la línea base [n (%)]	
Proteína M en suero	23 (67,6 %)
Proteína M en orina	1 (2,9 %)
Cadena Ligera Kappa	6 (17,6 %)
Cadena Ligera Lambda	2 (5,9 %)
Ausente	2 (5,9 %)
Células plasmáticas en la médula ósea (%)	
Número	34
Media (SD)	30,11 (32,00)
Mediana	12,60
Mín : Máx	0,0 : 96,0
Células plasmáticas en la médula ósea (%) por categoría	
0	1 (2,9 %)
(0-5)	8 (23,5 %)
[5 -20)	9 (26,5 %)
[20 -50)	7 (20,6 %)
≥50	9 (26,5 %)
Ausente	0
Plasmacitoma en la línea base [n (%)]	10 (29,4 %)
Lesiones óseas en la línea base [n (%)]	23 (67,6 %)

[0157] Las afecciones más frecuentes reportadas en los historiales médicos fueron: hipertensión (18 pacientes, 52,9 %), neuropatía sensorial periférica (17 pacientes, 50,0 %), dolor de espalda (16 pacientes, 47,1 %), y enfermedad de reflujo gastroesofágico (10 pacientes, 29,4 %). Tres pacientes (8,8 %) tenían hipersensibilidad al fármaco reportada en su historial médico. La **Tabla 4** proporciona

un resumen de los historiales médicos respiratorios relevantes, que incluyeron asma en 5 pacientes (14,7 %), hiperreactividad bronquial en 1 paciente (2,9 %) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 2 pacientes (5,9 %).

Tabla 4: Resumen de los historiales médicos respiratorios relevantes por clase órgano sistema y término preferido en todos los pacientes tratados.

Clase Órgano Sistema Primario Término Preferido n (%)	Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona 10 mg/kg QW/Q2W (N=34)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	20 (58,8 %)
Asma	5 (14,7 %)
Hiperreactividad bronquial	1 (2,9 %)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2 (5,9 %)
Tos	5 (14,7 %)
Disnea	2 (5,9 %)
Disnea en reposo	1 (2,9 %)
Disnea durante el ejercicio	3 (8,8 %)
Enfisema	1 (2,9 %)
Hipoxia	2 (5,9 %)
Infiltración pulmonar	1 (2,9 %)
Dolor orofaríngeo	1 (2,9 %)
Efusión pleural	1 (2,9 %)
Dolor pleurítico	1 (2,9 %)
Embolismo pulmonar	2 (5,9 %)
Hipertensión pulmonar	1 (2,9 %)
Rinitis alérgica	3 (8,8 %)
Rinorrea	1 (2,9 %)
Síndrome de apnea del sueño	6 (17,6 %)
Sibilancia	1 (2,9 %)

[0158] Como se muestra en la **Tabla 5**, todos los pacientes habían recibido un agente inmunomodulador (IMiD®), incluyendo lenalidomida, pomalidomida, o talidomida; un inhibidor del proteasoma (PI), incluyendo bortezomib, carfilzomib, citrato de ixazomib, marizomib, u oprozomib; y corticosteroides incluyendo dexametasona o prednisona, en líneas de tratamiento anteriores. Veintinueve pacientes (85,3 %) recibieron un agente alquilante (bendamustina, carmustina, ciclofosfamida, melfalán o flufenamida de melfalán) en líneas de tratamiento anteriores. Catorce (41,2 %) y 7 (20,6 %) habían recibido pomalidomida y carfilzomib anterior, respectivamente. Antes de la entrada en el estudio, cinco (14,7 %) y 7 (20,6 %) pacientes habían recibido daratumumab (anticuerpo monoclonal anti-CD38) y elotuzumab (anticuerpo monoclonal anti-SLAMF7), respectivamente.

Tabla 5: Tratamientos anticancerosos anteriores en todos los pacientes tratados.

	Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona 10 mg/kg QW/Q2W (N=34)
Tratamientos anteriores principales [n (%)] (CDG)	
Agente alquilante	29 (85,3 %)
Bendamustina	1 (2,9 %)
Carmustina	1 (2,9 %)
Ciclofosfamida	19 (55,9 %)
Melfalán	25 (73,5 %)
Flufenamida de melfalán	1 (2,9 %)
Agente PI o IMiD®	34 (100 %)
Lenalidomida o Bortezomib	34 (100 %)
Carfilzomib o Pomalidomida	18 (52,9 %)
Agente PI y IMiD®	34 (100 %)
Lenalidomida y Bortezomib	32 (94,1 %)
Carfilzomib y Pomalidomida	3 (8,8 %)
Agente IMiD®	34 (100 %)
Lenalidomida	33 (97,1 %)
Pomalidomida	14 (41,2 %)
Talidomida	7 (20,6 %)
Agente PI	34 (100 %)
Bortezomib	33 (97,1 %)
Carfilzomib	7 (20,6 %)
Citrato de Ixazomib	8 (23,5 %)
Marizomib	1 (2,9 %)
Oprozomib	1 (2,9 %)
moAb	12 (35,3 %)
Daratumumab	5 (14,7 %)
Elotuzumab	7 (20,6 %)
Inhibidores de HDAC	1 (2,9 %)
Panobinostat	1 (2,9 %)
Antraciclinas	5 (14,7 %)
Doxorrubicina	4 (11,8 %)
Hidrocloruro de doxorrubicina pegilada liposomal	1 (2,9 %)
Alcaloides de vinca	1 (2,9 %)
Vincristina	1 (2,9 %)
Corticosteroides	34 (100 %)
Dexametasona	34 (100 %)
Prednisona	1 (2,9 %)

CDG: Agrupación de Fármacos Personalizada.

B. Grado de exposición a isatuximab

[0159] Globalmente, la mediana del número de los ciclos de infusión de isatuximab fue 3,5 (mín-máx: 1 a 9) habiendo empezado 17 (50,0 %) pacientes al menos 4 ciclos (mínimo de 9 infusiones). La mediana de la duración global de la exposición fue 13,4 semanas (mín-máx: 1 a 37). La mediana de la intensidad relativa de la dosis (RDI) de isatuximab fue 94,80 % (69,8 % a 112,9 %) (**Tabla 6**). La

mediana de la intensidad relativa de la dosis de pomalidomida y dexametasona fueron 84,7 % y 87,5 %, respectivamente

Tabla 6: Grado global de la exposición en todos los pacientes tratados.

Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona 10 mg/kg QW/Q2W (N=34)	
Número total de ciclos empezados	147
Número de ciclos empezados por paciente	
Número	34
Media (SD)	4,3 (2,4)
Mediana	3,5
Mín : Máx	1 : 9
Número de ciclos empezados por paciente [n (%)]	
Al menos 1	34 (100 %)
Al menos 2	32 (94,1 %)
Al menos 3	27 (79,4 %)
Al menos 4	17 (50,0 %)
Al menos 6	11 (32,4 %)
Al menos 7	7 (20,6 %)
Al menos 8	6 (17,6 %)
Al menos 9	2 (5,9 %)
Duración de la exposición (semanas)	
Número	34
Media (SD)	16,8 (9,6)
Mediana	13,4
Mín : Máx	1 : 37
Intensidad relativa de la dosis de isatuximab (%)	
Número	34
Media (SD)	93,62 (9,87)
Mediana	94,80
Mín : Máx	69,8 : 112,9
Intensidad relativa de la dosis de pomalidomida (%)	
Número	33
Media (SD)	82,89 (16,30)
Mediana	85,88
Mín : Máx	49,4 : 100,0
Intensidad relativa de la dosis de dexametasona (%)	
Número	34
Media (SD)	85,52 (17,00)
Mediana	91,11
Mín : Máx	41,9 : 101,8

C. Modificaciones de la dosis y abandono

[0160] Como se muestra en la **Tabla 7**, el retraso de la infusión de isatuximab (en el ciclo, excluyendo la primera infusión del ciclo) ocurrió en 1 (3,0 %) paciente. Las omisiones de la dosis corrieron en 12 (35,3 %) pacientes, teniendo 16 de 146 (11,0 %) ciclos una omisión de la dosis.

[0161] Diecisiete (50,0 %) pacientes tuvieron al menos 1 interrupción de la infusión, y globalmente, 17 de 317 (5,4 %) infusiones se interrumpieron temporalmente antes de ser completadas. Todas las interrupciones de la infusión ocurrieron exclusivamente en la primera infusión (**Tabla 7**). La mediana del tiempo desde el inicio de la infusión hasta la primera interrupción fue 85 minutos (mín-máx: 46 a 145 minutos), con la mayor parte de las interrupciones ocurriendo entre 61 a 90 minutos (6 interrupciones) (**Tabla 7**). No hubo reducciones de la dosis de isatuximab.

Tabla 7: Modificaciones de la dosis de isatuximab.

	Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona 10 mg/kg QW/Q2W (N=34)
Número de pacientes que pudieron tener un retraso de la infusión ^a	33
Pacientes con al menos 1 retraso de la infusión [n (%)]	1 (3,0 %)
Número de pacientes tratados	34
Pacientes con al menos 1 omisión de la dosis [n (%)]	12 (35,3 %)
Pacientes con al menos 1 reducción de la dosis [n (%)]	0
Pacientes con al menos 1 infusión interrumpida [n (%)]	17 (50,0 %)
Pacientes con al menos 1 infusión interrumpida y reiniciada	17 (50,0 %)
Pacientes con al menos 1 infusión interrumpida y no reiniciada	0
Pacientes con al menos 2 infusiones interrumpidas [n (%)]	0
Número de ciclos de isatuximab	146
Ciclos con al menos 1 omisión de la dosis [n (%)]	16 (11,0 %)
Ciclos con al menos 1 reducción de la dosis [n (%)]	0
Ciclos con al menos 1 infusión interrumpida [n (%)]	17 (11,6 %)
Número de infusiones de isatuximab	317
Infusión interrumpida de isatuximab [n (%)]	17 (5,4 %)

Tabla 7: Modificaciones de la dosis de isatuximab.

Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona 10 mg/kg QW/Q2W (N=34)	
Infusión interrumpida de isatuximab y reiniciada	17 (5,4 %)
Infusión interrumpida de isatuximab y no reiniciada	0
Infusión interrumpida de isatuximab más de una vez [n (%)]	0
Infusiones interrumpidas	17
1ª infusión	17 (100 %)
2ª infusión	0
3ª infusión	0
4ª infusión	0
5ª infusión	0
6ª infusión	0
Infusiones posteriores	0
Tiempo desde el inicio de la infusión hasta la primera interrupción (minutos) ^b	
Número	17
Media (SD)	88,8 (31,3)
Mediana	85,0
Mín : Máx	46 : 145
<5 minutos	0
5-10 minutos	0
11-30 minutos	0
31-40 minutos	0
41-50 minutos	2 (11,8 %)
51-60 minutos	2 (11,8 %)
61-90 minutos	6 (35,3 %)
91-120 minutos	3 (17,6 %)
>120 minutos	4 (23,5 %)
Ausente	0

^a El paciente se trató con al menos dos infusiones.

^b Para todas las infusiones con al menos una interrupción de la dosis.

[0162] Como se muestra en la **Tabla 8**, de los diecisiete pacientes que tuvieron una interrupción de la infusión de isatuximab, 15 tuvieron la interrupción debido a un evento adverso emergente del (TEAE). Ninguno de los TEAE fue de Grado ≥ 3 . Los dos (5,9 %) pacientes restantes que tuvieron interrupciones de la infusión experimentaron intolerancia alimentaria (náuseas de G1 y vómitos de G1) o problemas técnicos, y sus interrupciones de la infusión no estaban relacionadas con IR. En

ambos casos, las infusiones se interrumpieron por poco tiempo, pero se continuaron sin disminución en la tasa de infusión después del reinicio y hasta la compleción como estaba planeado.

Tabla 8: Resumen de los eventos adversos emergentes del tratamiento que dan lugar a la interrupción de la dosis de isatuximab por clase órgano sistema primario (SOC) y término preferido (PT) presentado por todos los grados y grado ≥ 3 .

Clase órgano sistema primario Término preferido n (%)	Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona 10 mg/kg QW/Q2W (N=34)	
	Todos los grados	Grado ≥ 3
Cualquier Evento	15 (44,1 %)	0
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	15 (44,1 %)	0
Reacción relacionada con la infusión	15 (44,1 %)	0

Eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE)

[0163] Como se muestra en la **Tabla 9**, las medianas de la duración de la primera y segunda infusión fueron 3,94 horas (mín-máx: 3,3 a 6,1 horas) y 1,88 horas (mín-máx: 1,5 a 3,5 horas), respectivamente. Cada una de la tercera, cuarta, quinta, y sexta infusiones tuvieron una mediana de duración de 1,27 horas. La mediana de la duración de la tercera infusión y posteriores, que se administraron a una tasa de infusión fija de 200 mL/hora, fue 1,25 horas (mín-máx: 0,7 a 3,4 horas).

Tabla 9: Duración de la infusión de isatuximab en todos los pacientes tratados.

Duración de la infusión ^a (hrs)	Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona 10 mg/kg QW/Q2W (N=34)	
1ª infusión		
Número	34	
Media (SD)	4,34 (0,98)	
Mediana	3,94	
Mín : Máx	3,3 : 6,1	
2ª infusión		
Número	33	
Media (SD)	2,06 (0,54)	
Mediana	1,88	
Mín : Máx	1,5 : 3,5	

Tabla 9: Duración de la infusión de isatuximab en todos los pacientes tratados.

Duración de la infusión ^a (hrs)	Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona
	10 mg/kg QW/Q2W (N=34)
3 ^a infusión	
Número	32
Media (SD)	1,45 (0,42)
Mediana	1,27
Mín : Máx	1,2 : 3,4
4 ^a infusión	
Número	32
Media (SD)	1,35 (0,17)
Median	1,27
Mín : Máx	1,1 : 2,0
5 ^a infusión	
Número	31
Media (SD)	1,30 (0,11)
Mediana	1,27
Mín : Máx	1,1 : 1,6
6 ^a infusión	
Número	29
Media (SD)	1,33 (0,13)
Mediana	1,27
Mín : Máx	1,2 : 1,6
≥3 ^a infusión	
Número	250
Media (SD)	1,33 (0,20)
Mediana	1,25
Mín : Máx	0,7 : 3,4

^a La duración de la infusión se definió desde el tiempo de inicio de la infusión hasta el tiempo final de la infusión, incluyendo el tiempo de interrupción (si lo hubiera).

E. Reacciones a la infusión

i. Reacciones a la infusión en todos los pacientes tratados

[0164] A pesar de la corta duración de las infusiones usando un volumen fijo, no se reportaron IR de Grado ≥3, y todas las IR fueron de Grado 2. No hubo discontinuaciones del tratamiento debidas a IR. Como se muestra en la **Tabla 10**, se reportaron IR en 16/34 (47,1 %) pacientes, y en 16/317 (5,0 %) infusiones. Todos los pacientes que experimentaron una IR desarrollaron solo un episodio de IR, y solo durante su primera infusión de isatuximab. El inicio de todas las IR ocurrió durante el mismo día de la infusión de isatuximab, y todas las IR se recuperaron en el mismo día. Las IR que ocurrieron en >2 pacientes fueron disnea y tos (n = 6 para cada una), y escalofríos (n = 3)

Tabla 10: Descripción de las reacciones a la infusión (término genérico según reporta el investigador).

Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona 10mg/kg QW/Q2W (N=34)	
ANÁLISIS POR PACIENTE	
Número de pacientes	34
Peor grado por paciente [n (%)]	
Todos los grados	16 (47,1 %)
Grado 1	0
Grado 2	16 (47,1 %)
Grado 3	0
Grado 4	0
Grado 5	0
Acción tomada con isatuximab por paciente [n (%)]	
Dosis no cambiada	1 (2,9 %)
Dosis retrasada	0
Dosis reducida	0
Dosis retrasada y reducida	0
Dosis interrumpida	15 (44,1 %)
Abandono del fármaco	0
No aplicable	0
Tratamiento corrector proporcionado [n (%)]	14 (41,2 %)
Episodios por paciente [n (%)]	
Solo 1 episodio	16 (47,1 %)
≥1 episodio	16 (47,1 %)
≥2 episodios	0
≥3 episodios	0
≥4 episodios	0
≥5 episodios	0
Primera aparición de la IR en [n (%)]	
1ª infusión	16 (47,1 %)
2ª infusión	0
3ª infusión	0
4ª infusión	0
Infusiones posteriores	0
Inicio de la IR que da lugar al abandono del fármaco en [n (%)]	
1ª infusión	0
2ª infusión	0
3ª infusión	0
4ª infusión	0
Infusiones posteriores	0

Tabla 10: Descripción de las reacciones a la infusión (término genérico según reporta el investigador).

Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona 10mg/kg QW/Q2W (N=34)	
Paciente con IR en [n (%)]	
1ª infusión solo	16 (47,1 %)
1ª infusión	16 (47,1 %)
2ª infusión	0
3ª infusión	0
4ª infusión	0
Infusiones posteriores	0
Pacientes con al menos 2 episodios de IR en la misma infusión [n (%)]	0
ANÁLISIS POR INFUSIÓN	
Número de infusiones	317
Peor grado por infusión [n (%)]	
Todos los grados	16 (5,0 %)
Grado1	0
Grado2	16 (5,0 %)
Grado3	0
Grado4	0
Grado5	0
ANÁLISIS POR EPISODIO	
Número de episodios	16
Proporción de IR que ocurren en [n (%)]:	
Infusión 1	16 (100 %)
Infusión 2	0
Infusión 3	0
Infusión 4	0
Infusión 5	0
Infusión 6	0
Infusión >6	0
Duración de la IR [n (%)]	
1 día	16 (100 %)
2 días	0
>2 días	0
No recuperado	0
Día de inicio de la IR relacionada con la administración de isatuximab	
Infusión día	16 (100 %)
1 día después de la infusión	0
2 días después de la infusión	0

Tabla 10: Descripción de las reacciones a la infusión (término genérico según reporta el investigador).

Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona 10mg/kg QW/Q2W (N=34)	
3 días después de la infusión	0
>3 días después de la infusión	0
Las reacciones a la infusión se seleccionaron usando Customized MedDRA queries (CMQ).	
Un episodio correspondió a una ID de referencia.	

ii. Reacciones a la infusión que dan lugar a la interrupción de la infusión de isatuximab

[0165] A quince de 16 pacientes con IR se les interrumpió su infusión de isatuximab. En el paciente restante, que experimentó una IR de Grado 2 e hipoxia de Grado 3 (síntoma de la IR), la infusión de isatuximab no se interrumpió, y la hipoxia se gestionó con la administración suplementaria de oxígeno. Los síntomas de las IR que ocurrieron en >1 paciente fueron tos (6 pacientes, 17,6 %), disnea (5 pacientes, 14,7 %), congestión nasal (2 pacientes, 5,9 %), y escalofríos (2 pacientes, 5,9 %). La mayor parte de los síntomas que estaban asociados con las IR se reportaron como Grado 1 o 2, excepto para hipoxia de Grado 3 y disnea de Grado 3 (1 paciente, 2,9 % cada una) (**Tabla 11**).

Tabla 11: Resumen de reacciones a la infusión (incluyendo síntomas según reporta el investigador) por SOC primario y PT presentado por todos los grados y Grado ≥ 3 .

Clase órgano sistema primario Término preferido n (%)	Isatuximab (nivel y esquema de las dosis y) + pomalidomida/dexametasona 10 mg/kg QW/Q2W (N=34)	
	Todos los grados	Grado ≥ 3
Cualquier evento	16 (47,1 %)	2 (5,9 %)
Trastornos del sistema nervioso	1 (2,9 %)	0
Parestesia	1 (2,9 %)	0
Trastornos vasculares	1 (2,9 %)	0
Eritema	1 (2,9 %)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	12 (35,3 %)	2 (5,9 %)
Disnea	5 (14,7 %)	1 (2,9 %)
Tos	6 (17,6 %)	0
Congestión nasal	2 (5,9 %)	0
Dolor orofaríngeo	1 (2,9 %)	0

Tabla 11: Resumen de reacciones a la infusión (incluyendo síntomas según reporta el investigador) por SOC primario y PT presentado por todos los grados y Grado ≥ 3 .

Clase órgano sistema primario	Isatuximab (nivel y esquema de las dosis y) + pomalidomida/dexametasona	
	10 mg/kg QW/Q2W	
	(N=34)	
Término preferido n (%)	Todos los grados	Grado ≥ 3
Hipoxia	1 (2,9 %)	1 (2,9 %)
Estornudos	1 (2,9 %)	0
Irritación de garganta	1 (2,9 %)	0
Sibilancia	1 (2,9 %)	0
Congestión del tracto respiratorio	1 (2,9 %)	0
Trastornos gastrointestinales	1 (2,9 %)	0
Náuseas	1 (2,9 %)	0
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	1 (2,9 %)	0
Prurito	1 (2,9 %)	0
Trastornos generales y afecciones del sitio de la administración	5 (14,7 %)	0
Dolor de pecho no cardíaco	1 (2,9 %)	0
Escalofríos	2 (5,9 %)	0
Malestar en el pecho	1 (2,9 %)	0
Dolor de pecho	1 (2,9 %)	0
Lesión, envenenamiento y complicaciones del procedimiento	16 (47,1 %)	0
Reacción relacionada con la infusión	16 (47,1 %)	0

[0166] Las IR se gestionaron por la interrupción de la dosis y/o el uso de medicación que consistía en bloqueantes H1/H2, y/o paracetamol, y/o montelukast, y/o esteroides. Los bloqueantes H1/H2 y esteroides se usaron en 9/16 pacientes cada uno (56,3 %), el paracetamol en 3/16 pacientes (18,8 %), y el montelukast en 1/16 paciente (6,3 %) (**Tabla 12**).

Tabla 12: Listado de IR y síntomas según el reporte del investigador junto con posmedicaciones.

ID del Paciente	Ciclo/Día	Término IR	Grado de IR	Bloqueantes H1/H2	Paracetamol	Montelukast	Esteroides
A	Ciclo1/día1	Escalofríos	1	S	N	N	N
	Ciclo1/día1	Reacción relacionada con la infusión	2	S	N	N	N
B	Ciclo1/día1	Dolor de pecho	1	N	Y	N	N
	Ciclo1/día1	Disnea	1	N	Y	N	N
	Ciclo1/día1	Reacción relacionada con la infusión	2	N	Y	N	N

Tabla 12: Listado de IR y síntomas según el reporte del investigador junto con posmedicaciones.

ID del Paciente	Ciclo/Día	Término IR	Grado de IR	Bloqueantes H1/H2	Paracetamol	Montelukast	Esteroides
C	Ciclo1/día1	Dolor orofaríngeo	1	N	Y	N	N
	Ciclo1/día1	Disnea	2	S	N	Y	Y
	Ciclo1/día1	Reacción relacionada con la infusión	2	S	N	Y	Y
D	Ciclo1/día1	Tos	2	S	N	N	Y
	Ciclo1/día1	Reacción relacionada con la infusión	2	S	N	N	Y
	Ciclo1/día1	Congestión nasal	2	S	N	N	Y
E	Ciclo1/día1	Estornudos	2	S	N	N	Y
	Ciclo1/día1	Disnea	2	N	N	N	Y
	Ciclo1/día1	Reacción relacionada con la infusión	2	N	N	N	Y
F	Ciclo1/día1	Reacción relacionada con la infusión	2	S	N	N	Y
	Ciclo1/día1	Náuseas	2	S	N	N	Y
	Ciclo1/día1	Dolor de pecho no cardíaco	2	S	N	N	Y
G	Ciclo1/día1	Reacción relacionada con la infusión	2	S	N	N	Y
	Ciclo1/día1	Congestión nasal	2	S	N	N	Y
	Ciclo1/día1	Sibilancia	2	S	N	N	Y
H	Ciclo1/día1	Hipoxia	3	N	N	N	N
	Ciclo1/día1	Reacción relacionada con la infusión	2	N	N	N	N
I	Ciclo1/día1	Escalofríos	2	N	N	N	Y
	Ciclo1/día1	Reacción relacionada con la infusión	2	N	N	N	Y
J	Ciclo1/día1	Reacción relacionada con la infusión	2	N	N	N	N
K	Ciclo1/día1	Prurito	1	N	N	N	N
	Ciclo1/día1	Tos	1	S	Y	N	Y
	Ciclo1/día1	Disnea	3	S	Y	N	Y
	Ciclo1/día1	Reacción relacionada con la infusión	2	S	Y	N	Y
L	Ciclo1/día1	Tos	2	S	N	N	N
	Ciclo1/día1	Reacción relacionada con la infusión	2	S	N	N	N
M	Ciclo1/día1	Tos	1	N	N	N	N
	Ciclo1/día1	Reacción relacionada con la infusión	2	N	N	N	N

Tabla 12: Listado de IR y síntomas según el reporte del investigador junto con posmedicaciones.

ID del Paciente	Ciclo/Día	Término IR	Grado de IR	Bloqueantes H1/H2	Paracetamol	Montelukast	Esteroides
N	Ciclo1/día1	Tos	2	S	Y	N	Y
	Ciclo1/día1	Reacción relacionada con la infusión	2	S	Y	N	Y
	Ciclo1/día1	Congestión del tracto respiratorio	2	S	Y	N	Y
O	Ciclo1/día1	Disnea	2	N	N	N	N
	Ciclo1/día1	Eritema	2	N	N	N	N
	Ciclo1/día1	Reacción relacionada con la infusión	2	N	N	N	N
P	Ciclo1/día1	Malestar en el pecho	2	S	N	N	Y
	Ciclo1/día1	Tos	2	S	N	N	Y
	Ciclo1/día1	Reacción relacionada con la infusión	2	S	N	N	Y
	Ciclo1/día1	Parestesia	2	S	N	N	Y
	Ciclo1/día1	Irritación de garganta	2	S	N	N	Y

Según el formulario complementario de seguridad, los sujetos 840-017-203 y 840-017-206 recibieron bloqueantes H1/H2 y esteroides como medicaciones para la reacción a la infusión.

iii. Reacciones a la infusión en pacientes con historiales terapéuticos relevantes e historiales médicos respiratorios

[0167] De los 7 pacientes con exposición anterior a daratumumab, 3 experimentaron IR.

[0168] Hubo una tolerabilidad aceptable de las IR en pacientes con un historial médico de trastornos bronquiales (asma, hiperreactividad bronquial, EPOC).

[0169] Siete pacientes (20,6 %) tenían un historial médico de broncoespasmo y obstrucción (véase la **Tabla 4**). Como se muestra en la **Tabla 13**, cinco de estos 7 pacientes experimentaron una IR de Grado 2. Lo más frecuentemente, las IR se gestionaron con broncodilatadores y esteroides.

Tabla 13: Listado de las IR y su gestión en pacientes con Broncoespasmo y obstrucción en el historial médico.

ID del paciente	Historial médico	Término IR	Grado de IR	Hidrocortisona	Motelukast	Metilprednisolona
C	Asma	Disnea	2	N	N	S
		Reacción relacionada con la infusión	2	N	N	S
E	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Disnea	2	N	N	N
		Reacción relacionada con la infusión	2	N	N	N
K	Asma	Tos	1	N	N	N
		Disnea	3	N	N	N
		Reacción relacionada con la infusión	2	N	N	N
M	Hiperreactividad bronquial	Tos	1	N	N	N
		Reacción relacionada con la infusión	2	N	N	N
O	Asma	Disnea	2	N	N	N
		Eritema	2	N	N	N
		Reacción relacionada con la infusión	2	N	N	N
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Disnea	2	N	N	N
		Eritema	2	N	N	N
		Reacción relacionada con la infusión	2	N	N	N

F. Respuesta inmune

[0170] Los anticuerpos antifármaco (ADA) frente a isatuximab se están valorando a lo largo del estudio en el plasma de los pacientes usando el método PandA en un volumen de ensayo de 100 µl (Sanofi, Alfortville, Francia).

G. Eficacia

[0171] La eficacia se valoró según los Criterios de Respuesta del IMWG actualizados (Kumar S.

et al, Lancet Oncol. 2016;17(8):e328-e46 y Durie *et al.* (2006) “International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 20: 1467-1473) para evaluar el porcentaje de pacientes con respuesta objetiva (Tasa de Respuesta Global “ORR”), con Respuesta de Beneficio Clínico (“CBR”) usando los criterios de respuesta definidos del IMWG, y la duración de la respuesta (DOR).

[0172] Tasa de Respuesta Global: La ORR se definió como la proporción de pacientes con respuesta completa rigurosa (sCR), respuesta completa (CR), muy buena respuesta parcial (VGPR), y respuesta parcial (PR) usando los Criterios de Respuesta del IMWG actualizados (véase la **Tabla 14**). La evaluación de la respuesta se realizó en una base mensual e incluyó lo siguiente:

- Cuantificación de la proteína M (suero y orina de 24 hr).
- Niveles de cadena ligera libre en suero.
- Biopsia/aspirado de médula ósea (si está indicado clínicamente).
- Escaneo CT/MRI de plasmacitoma (si está indicado clínicamente).
- Examen radiográfico del esqueleto (si está indicado clínicamente).

[0173] Respuesta de Beneficio Clínico: La CBR se definió como la proporción de pacientes con sCR, CR, VGPR, PR y respuesta mínima (MR) según los criterios del IMWG (véase la **Tabla 14**).

[0174] Duración de la respuesta: La DOR se evaluó como el tiempo desde la fecha de la primera respuesta hasta la fecha de la PD posterior o muerte, lo que ocurriera antes. En ausencia de la confirmación de la progresión de la enfermedad posterior o muerte antes del final del estudio, la DOR se censuró en la fecha de la última valoración válida realizada antes del final del estudio, o en la fecha del inicio de un nuevo tratamiento anticanceroso, lo que fuera antes. La DOR se determinó solo para los pacientes que consiguieron una respuesta de $\geq$ PR. La DOR no se calculó para los pacientes que no consiguieron una respuesta.

Tabla 14: Criterios de Respuesta Estándar del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (IMWG)

Respuesta	Criterios del IMWG
Respuesta Completa (CR)	• inmunofijación negativa en el suero y la orina, y • desaparición de cualquier plasmacitoma en tejido blando, y • <5 % de células plasmáticas en aspirados de la médula ósea. • Se requiere una relación normal de FLC de 0,26–1,65.

Respuesta	Criterios del IMWG
	Son necesarias dos valoraciones consecutivas. Ausencia de evidencia conocida de enfermedad progresiva o nuevas lesiones en la médula ósea si se realizaron estudios radiográficos
Respuesta Completa Rigurosa (sCR)	• CR como se ha definido anteriormente, más: • una relación normal de cadenas ligeras (FLC) de 0,26–1,65, y • ausencia de células clonales en la médula ósea por inmunohistoquímica (relación $\kappa/\lambda \leq 4:1$ o $\geq 1:2$ para pacientes κ y λ, respectivamente, después del recuento de ≥ 100 células plasmáticas) Son necesarias dos valoraciones consecutivas de parámetros de laboratorio. Ausencia de evidencia conocida de enfermedad progresiva o nuevas lesiones en la médula ósea si se realizaron estudios radiográficos.
Muy Buena Respuesta Parcial (VGPR)	• proteína M en suero y orina detectable por inmunofijación, pero no en electroforesis, o • ≥ 90 % de reducción del nivel de la proteína M en suero más proteína M en orina < 100 mg/24 h. Son necesarias dos valoraciones consecutivas de parámetros de laboratorio. Ausencia de evidencia conocida de enfermedad progresiva o nuevas lesiones en la médula ósea si se realizaron estudios radiográficos.
Respuesta Parcial (PR)	• ≥ 50 % de reducción de la proteína M en suero y reducción en proteína M en orina de 24 horas ≥ 90 % o hasta < 200 mg/24 h, y • Si están presentes en la línea base, también se requiere una reducción ≥ 50 % en el tamaño (SPD†) de plasmacitomas en tejido blando. Son necesarias dos valoraciones consecutivas de parámetros de laboratorio. Ausencia de evidencia conocida de enfermedad progresiva o nuevas lesiones en la médula ósea si se realizaron estudios radiográficos.
Respuesta Mínima (MR)	• ≥ 25 %, pero ≤ 49 % de reducción de la proteína M en suero y reducción de la proteína M en orina de 24 horas un 50-80 %, que todavía superaba 200 mg/24 h, y • Si están presentes en la línea base, también se requiere una reducción ≥ 50 % en el tamaño (SPD†) de plasmacitomas en tejido blando.

Respuesta	Criterios del IMWG
	Ausencia de evidencia conocida de enfermedad progresiva o nuevas lesiones en la médula ósea si se realizaron estudios radiográficos.
Enfermedad Estable (SD)	No cumplen con los criterios para CR, VGPR, PR, MR o enfermedad progresiva. Son necesarias dos valoraciones consecutivas. Ausencia de evidencia conocida de enfermedad progresiva o nuevas lesiones en la médula ósea si se realizaron estudios radiográficos
Enfermedad Progresiva (PD)	Uno cualquiera o más de los siguientes criterios: - Incremento de ≥ 25 % desde el valor más bajo confirmado en uno cualquiera de los siguientes criterios: - Proteína M en suero (el incremento absoluto debe haber sido $\geq 0,5$ g/dL). - Incremento de proteína M en suero ≥ 1 g/dL si el componente M más bajo fue ≥ 5 g/dL. - Componente M en orina (el incremento absoluto debe haber sido ≥ 200 mg/24 h). - Aparición de nueva(s) lesión(es), ≥ 50 % de incremento desde nadir en SPD$\ddagger$ de >1 lesión, o ≥ 50 % de incremento en el diámetro más largo de una lesión previa >1 cm en el eje corto; ≥ 50 % de incremento en células plasmáticas circulantes (mínimo de 200 células por μL) si esta es la única medición de la enfermedad Son necesarias dos valoraciones consecutivas. Ausencia de evidencia conocida de enfermedad progresiva o nuevas lesiones en la médula ósea si se realizaron estudios radiográficos

$\ddagger$ SPD, suma de los productos de los diámetros perpendiculares máximos de lesiones medidas

[0175] De los 31 pacientes que fueron evaluables para eficacia, la ORR fue del 64,5 %, y la mediana de PFS fue 17,58 meses (IC del 95 %: 6,538 a no alcanzado). Los resultados de eficacia fueron consistentes con los resultados del ensayo clínico NCT02990338

H. Análisis exploratorios

[0176] Se analizó la correlación de la respuesta clínica y el perfilado genómico, subtipo molecular de mieloma múltiple (usando citogenética), y niveles de ARNm de CD38 en la médula ósea en muestras de médula ósea y/o sangre. Además, el análisis citogenético se llevó a cabo en muestras de sangre para detectar determinantes inmunogenéticos (tales como polimorfismos de Fc, Antígeno Leucocitario Humano (HLA) y Receptores Semejantes a Inmunoglobulina de Células Asesinas (KIR),

etc.), y se determina la correlación con la respuesta clínica. Finalmente, se valora la correlación del inmunofenotipo (tal como subconjuntos de células B, células T, y células Asesinas Naturales (NK)) en sangre periférica con parámetros de respuesta clínica.

Conclusiones

[0177] El isatuximab administrado en un volumen de infusión fijo de 250 ml con la tasa de infusión medida en mL/hora tuvo un perfil de seguridad gestionable y un tiempo de infusión considerablemente más corto en comparación con un método de infusión que consiste en un volumen basado en el peso administrado en mg/h. En general, el perfil de seguridad (incluyendo reacciones a la infusión) de la administración de isatuximab con un método de infusión simplificado sobre la base de un volumen fijo en mL/h fue gestionable y consistente con el perfil de seguridad observado para otros métodos de infusión de isatuximab (véase, p. ej., el ensayo clínico NCT02990338), donde la tasa de infusión se midió en mg/h.

[0178] El estudio cumplió su punto final primario sin IR de Grado ≥ 3 observadas. Todas las IR fueron de grado 2, ocurrieron durante la primera infusión de isatuximab, y se resolvieron el mismo día; no se reportaron IR de inicio retrasado. La mediana del tiempo de infusión para isatuximab 10 mg/kg administrado en un volumen de infusión fijo de 250 mL con una tasa de infusión en mL/h para la tercera infusión y posteriores fue 75 minutos. Este es considerablemente más corto que el tiempo de infusión para isatuximab administrado como mg/h (mediana de 174 minutos para la tercera infusión y posteriores). El perfil de seguridad general de la infusión simplificada de Isa fue favorable y consistente con las observaciones previas para esta combinación de Isa-Pd.

Ejemplo 1B: Resultados Adicionales de un estudio de Fase 1b para evaluar la factibilidad y seguridad de la infusión en volumen fijo de duración corta de isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona para el mieloma múltiple recidivante y/o refractario.

[0179] A continuación, se describen resultados adicionales del estudio de Fase 1b descrito en el **Ejemplo 1A**. Brevemente, se trataron 47 pacientes. Las características de los pacientes en la línea base se muestran en la **Tabla 15** a continuación. Todos los pacientes habían recibido previamente lenalidomida y el 48,9 % tuvo un tratamiento anterior con pomalidomida. La exposición anterior a daratumumab (Dara) se registró en el 14,9 % de los pacientes y la exposición anterior a elotuzumab en el 19,1 %. En la entrada en el estudio, la mediana de la duración de tiempo desde el diagnóstico inicial fue de aproximadamente 6,2 años (rango 1,1-22,7 años). 41 pacientes (87,2 %) fueron refractarios a su último régimen.

Tabla 15. Características demográficas de los pacientes y características de la enfermedad

Característica	Todos los pacientes (n=47)
Mediana de edad, años (rango)	65 (45-85)
Estadio ISS en la entrada en el estudio, n (%)	
I	23 (48,9)
II	12 (25,5)
III	7 (14,9)
Desconocido	5 (10,6)
Trastornos respiratorios en la línea base, n (%)	
Asma	8 (17,0)
Hiperreactividad bronquial	1 (2,1)
EPOC	2 (4,3)
Tratamiento anterior y estado refractario	
Tratamientos anteriores, n (%)	47 (100)
Lenalidomida	23 (48,9)
Pomalidomida	46 (97,9)
Bortezomib	7 (14,9)
Daratumumab	9 (19,1)
Elotuzumab	
Refractario a, n (%)	41 (87,2)
Lenalidomida	23 (48,9)
Pomalidomida	26 (55,3)
Bortezomib	46 (97,9)
IMiD o PI	35 (74,5)
IMiD y PI	

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMiD, Fármaco inmunomodulador; ISS, Sistema de Estadificación Internacional; PI, Inhibidor del proteasoma

[0180] En el momento de la fecha de corte, 30 (63,8 %) pacientes permanecían con el tratamiento y 17 (36,2 %) habían discontinuado el tratamiento. Las razones para las discontinuaciones fueron progresión de la enfermedad (n=10), evento adverso (AE; n=4), y otra (n=3).

Exposición al tratamiento

[0181] La mediana del número de ciclos fue 4,0 con 45 (95,7 %) pacientes habiendo empezado al menos 2 ciclos (mínimo de 5 infusiones) y 31 (66,0 %) habiendo empezado al menos 4 ciclos (mínimo de 9 infusiones). La mediana de la duración global de la exposición fue 18,1 semanas (rango 1–45). La mediana de las intensidades relativas de la dosis para isatuximab, pomalidomida, y dexametasona fueron del 94,1 %, 84,7 % y 87,5 %, respectivamente.

[0182] De un total de 490 infusiones de Isa, 22 (4,5 %) se interrumpieron y reiniciaron. Veinte (90,9 %) de las interrupciones ocurrieron en la primera infusión. Veinticinco pacientes (53,2 %) tuvieron ≥ 1 omisión de la dosis de pomalidomida; 21 pacientes (44,7 %) tuvieron ≥ 1 reducción de la

dosis. La mayor parte de las reducciones de la dosis (85,7 %) ocurrió durante el Ciclo 2.

Reacciones a la infusión

[0183] No hubo IR de grado ≥ 3 o discontinuaciones del tratamiento debido a IR. Las IR de cualquier grado se reportaron en 19/47 (40,4 %) pacientes y 19/490 (3,9 %) infusiones. En la Parte 1, el 48,3 % de los pacientes que recibieron Isa 10 mg/kg experimentó una IR (Figura 2). Todas las IR tuvieron una gravedad de Grado 2, todas ocurrieron durante la primera infusión de Isa, y todas las IR se recuperaron en el mismo día. Las IR que ocurrieron en >2 pacientes fueron disnea y tos (n=6 para cada una), y escalofríos (n=3). Las IR se gestionaron con la interrupción de la dosis en 18 (38,3 %) pacientes, mientras que la dosis no se interrumpió en 1 paciente (2,1 %).

[0184] En un ensayo clínico paralelo diseñado para valorar la eficacia de isatuximab + pomalidomida + dexametasona en pacientes que habían sido sometidos al menos a dos terapias anteriores para el mieloma múltiple, el isatuximab se administró a los participantes del estudio (n = 31) según un protocolo estándar, en el que la tasa de infusión de isatuximab se midió en mg/hora. El lado izquierdo de la **FIG. 2** muestra el número de pacientes del ensayo clínico paralelo que experimentaron IR (es decir, a los que se administró isatuximab según el protocolo estándar). El lado derecho de la **FIG. 2** muestra el número de pacientes en el presente estudio clínico que experimentaron IR cuando se les administró isatuximab en un volumen fijo de 250 ml (es decir, como se describe en la **Sección III G** en el **Ejemplo 1A**). Como se discute en el Ejemplo 1A, la tasa de infusión de isatuximab se midió en ml/h. El porcentaje de pacientes que experimentaron IR de Grado ≥ 2 durante la primera infusión en el presente estudio fue del 40,4 %. Por el contrario, el porcentaje de pacientes en el estudio paralelo que experimentaron IR de Grado ≥ 2 (es decir, cuando se les administra isatuximab según el protocolo estándar) fue del 48,3 %. Ninguno de los pacientes en el presente estudio de factibilidad y seguridad experimentó IR de Grado 3 durante la primera infusión. Por el contrario, el 3,2 % de los pacientes en el estudio paralelo (es decir, a los que se administró isatuximab según el protocolo estándar) experimentó IR de Grado 3 durante la primera infusión.

[0185] Todas las IR experimentadas por los pacientes en el presente estudio se gestionaron con la interrupción de la dosis, y, si estaba justificado, con el uso de medicación que consistió en bloqueantes H1/H2, y/o paracetamol, y/o montelukast, y/o esteroides, y/o broncodilatadores. El inicio de todas las IR ocurrió durante el mismo día de la infusión de Isa (es decir, no ocurrieron IR retrasadas). No fue necesaria la profilaxis posinfusión. De los 7 pacientes en el presente estudio con exposición anterior a Dara, 3 experimentaron IR. Hubo una tolerabilidad aceptable de las IR en los pacientes en el presente estudio con un historial médico de trastornos bronquiales (asma, hiperreactividad bronquial, EPOC).

Duración de la infusión

[0186] El lado izquierdo de la **FIG. 2** muestra la mediana de las duraciones de la primera infusión de isatuximab y la mediana de las duraciones de las infusiones posteriores de isatuximab (es decir, después de la primera infusión) del ensayo clínico paralelo, es decir, en el que se administró a los participantes isatuximab según el protocolo estándar. El lado derecho de la **FIG. 2** muestra la mediana de las duraciones de la primera infusión de isatuximab, la segunda infusión de isatuximab, y las infusiones posteriores de isatuximab (es decir, después de la segunda infusión) del presente estudio, es decir, en el que se administró a los participantes isatuximab en un volumen fijo de 250 ml, como se describe en la **Sección III G** en el **Ejemplo 1A**.

[0187] En el presente estudio (que se refiere alternativamente en la presente memoria como “Parte B”), la mediana de la duración de la infusión de isatuximab disminuyó de 3,70 h (222 mins, rango: 1,0 – 6,1 horas) para la primera infusión hasta 1,85 h para la segunda infusión, y después disminuyó más hasta 1,25 h (75 mins) para la tercera infusión en adelante (lado derecho de la **FIG. 3**). La mediana de la duración de la infusión permaneció estable durante las infusiones posteriores (1,25 h, rango: 0,9-3,4 horas). La mediana de las duraciones de las infusiones fue 3,30 horas para la primera infusión y 2,9 h (174 mins) para la segunda infusión en adelante en un estudio paralelo, referido alternativamente en la presente memoria como “Parte A” (lado izquierdo de la **FIG. 3**), es decir, en el que se administró a los pacientes isatuximab según el protocolo estándar (donde la tasa de infusión se midió como mg/hr).

Eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE)

[0188] Todos excepto un paciente (97,9 %) experimentaron un TEAE siendo el más común fatiga (55,3 %), IR (40,4 %), e infecciones del tracto respiratorio superior (38,3 %), y neutropenia (38,3 %). Véase, p. ej., la **Tabla 16**. Se observaron TEAE de Grado ≥ 3 en 31 (68,1 %) pacientes. Se observaron TEAE no hematológicos en >2 pacientes incluyendo artralgia, neumonía y dolor músculo-esquelético (n=3 para cada uno). Se reportaron infecciones de cualquier grado en 34 (72,3 %) pacientes, con infecciones de Grado ≥ 3 reportadas en 9 (19,1 %) pacientes. Los TEAE relacionados con el tratamiento fueron experimentados por 45 (95,7 %) pacientes, con 26 (55,3 %) experimentando TEAE relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 . Se observaron TEAE graves en 23 (48,9 %) pacientes, que estaban relacionados con el tratamiento en 12 (25,5 %) pacientes. Cuatro (8,5 %) pacientes discontinuaron debido a TEAE (2 infecciones graves; 1 infarto de miocardio agudo; 1 muerte súbita). Seis pacientes murieron durante el periodo de tratamiento (≤ 30 días desde la última dosis del fármaco del estudio); no hubo muertes durante el periodo postratamiento (> 30 días desde la última dosis del fármaco del estudio). Las muertes se atribuyeron a AE (n=3; infarto de miocardio agudo, sepsis, y hemorragia rectal/sepsis), enfermedad progresiva (n=2), y 1 muerte súbita con causa desconocida. Ninguna muerte se consideró relacionada con el tratamiento.

Tabla 16. TEAE Más Comunes

TEAE*, n (%)	Todos los grados	Grado ≥ 3
Cualquiera	46 (97,9)	32 (68,1)
Fatiga	26 (55,3)	2 (4,3)
Reacciones a la infusión	19 (40,4)	0
Infección del tracto respiratorio superior	18 (38,3)	2 (4,3)
Disnea	14 (29,8)	1 (2,1)
Estreñimiento	13 (27,7)	0
Diarrea	13 (27,7)	1 (2,1)
Náuseas	12 (25,5)	0
Tos	11 (23,4)	0
Artralgia	10 (21,3)	3 (6,4)
Neumonía	7 (14,9)	3 (6,4)
Dolor músculo-esquelético	5 (10,6)	3 (6,4)

*TEAE, evento adverso emergente del tratamiento

[0189] Se observaron anomalías hematológicas (todos los grados) en la mayoría de los pacientes: leucopenia (95,7 %); neutropenia (93,5 %); anemia y trombocitopenia (ambas 82,6 %); linfopenia (63,0 %). La neutropenia fue el evento adverso hematológico más común de Grado 3/4 con 17 pacientes experimentando Grado 3 y 16 pacientes Grado 4 (véase la **Tabla 17**). Se observó neutropenia de Grado 4 en el 34,8 % de los pacientes y trombocitopenia de grado 4 en el 8,7 % de los pacientes. 20 pacientes (42,6 %) recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos.

Tabla 17. Eventos hematológicos de Grado 3/4 (n = 46)

Anomalia hematológica, n (%)	Grado 3	Grado 4
Leucopenia	25 (54,3)	6 (13,0)
Neutropenia	17 (37,0)	16 (34,8)
Linfopenia	16 (34,8)	4 (8,7)
Trombocitopenia	9 (19,6)	4 (8,7)
Anemia	8 (17,4)	0

Conclusiones

[0190] El estudio cumplió con su punto final primario sin IR de Grado ≥ 3 observadas. Todas las IR eran de grado 2, ocurrieron durante la primera infusión de isatuximab, y se resolvieron el mismo día; no se reportaron IR de inicio retrasado. La mediana del tiempo de infusión para isatuximab 10 mg/kg administrado en un volumen de infusión fijo de 250 mL con una tasa de infusión en mL/h para la tercera infusión y posteriores fue 75 minutos. Este es considerablemente más corto que el tiempo de infusión de un estudio paralelo en el que el isatuximab se administró como mg/hr según un protocolo de administración estándar (mediana de 174 minutos para la tercera infusión y posteriores). El perfil de seguridad general de la infusión simplificada de isatuximab fue favorable y consistente

con observaciones previas para esta combinación de isatuximab + pomalidomida + dexametasona. Un volumen de infusión fijo (250 ml) de isatuximab puede ser de ayuda para la monitorización del equilibrio de fluidos recomendada para pacientes con deterioro renal. Adicionalmente, el cambio de un método de administración de volumen basado en peso (mg/hr) para la infusión de Isatuximab a un método de infusión de un volumen fijo (ml/hr) tuvo un impacto limitado en los parámetros farmacocinéticos con $C_{\text{máx}}$ simulada comparable en el estado estacionario (283 µg/ml frente a 284 µg/ml) y C_{valle} (119 µg/ml frente a 119 µg/ml).

Ejemplo 1C: Resultados de Eficacia de un estudio de Fase 1b para evaluar la factibilidad y seguridad de la infusión de isatuximab en volumen fijo de duración corta en combinación con pomalidomida y dexametasona para el mieloma múltiple recidivante y/o refractario.

[0191] A continuación, se describen resultados adicionales del estudio de Fase 1b descrito en los **Ejemplos 1A y 1B**. Se incluyeron 47 pacientes en la población toda tratada. En el momento del corte final, 22 pacientes (46,8 %) todavía estaban con tratamiento. Las razones para la discontinuación del tratamiento del estudio en el momento del análisis fueron: progresión de la enfermedad (15 pacientes, 31,9 %), eventos adversos (AE); (5 pacientes, 10,6 %), y otras razones (5 pacientes, 10,6 %). Un paciente (2,1 %) discontinuó prematuramente el tratamiento con pomalidomida debido a un evento adverso, y ningún paciente discontinuó prematuramente el tratamiento con dexametasona. Véase la **Tabla 17B**.

Tabla 17B - Razones para la discontinuación del tratamiento

	Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona	
	10 mg/kg QW/Q2W (N=47)	
Fuera del tratamiento	25	(53,2 %)
Razones para la discontinuación definitiva del tratamiento		
Evento adverso	5	(10,6 %)
Progresión de la enfermedad	15	(31,9 %)
Otra	5	(10,6 %)
Razones para la discontinuación prematura de pomalidomida		
Evento adverso	1	(2,1 %)
Tratamiento en curso	22	(46,8 %)

Características demográficas

[0192] La mediana de la edad fue 65 años (rango 45 a 85 años), con la mayor proporción de pacientes con una edad <65 años (23 pacientes, 48,9 %). Todos los pacientes tenían un EF ECOG de 0 o 1, excepto 2 pacientes (4,3 %) que tenían un EF ECOG de 2. En la línea base, los pacientes tenían un peso corporal que variaba de 40 kg a 121 kg con una mediana de 90,3 kg.

Historial médico

[0193] Las afecciones más frecuentes reportadas en el historial médico consistieron en: neuropatía sensorial periférica (27 pacientes, 57,4 %); hipertensión (25 pacientes, 53,2 %); dolor de espalda (18 pacientes, 38,3 %); y enfermedad de reflujo gastroesofágico (15 pacientes, 31,9 %). El historial médico respiratorio relevante incluyó asma en 8 pacientes (17,0 %), y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 2 pacientes (4,3 %).

Características de la Enfermedad en la Entrada en el Estudio

[0194] En la entrada en el estudio, 23 (48,9 %), 12 (25,5 %), y 7 (14,9 %) pacientes tenían criterios del Sistema de Estadificación Internacional (ISS) de Estadio I, II, y III, respectivamente. El estadio de ISS de 5 pacientes (10,6 %) era desconocido. En la entrada en el estudio, la mayoría de los pacientes (33 pacientes, 70,2 %) tenía criterios de proteína M en suero mensurable de Estadio I, II, y III, respectivamente. El estadio de ISS de 5 pacientes (10,6 %) era desconocido. En la entrada en el estudio, la mayoría de los pacientes (33 pacientes, 70,2 %) tenía proteína M en suero mensurable.

[0195] Los pacientes tenían una mediana de 22,5 % (rango 0 a 100 %) de células plasmáticas en la médula ósea. La mayoría de los pacientes (33 pacientes, 70,2 %) tenía lesiones óseas en la línea base, y 12 (25,5 %) pacientes tenían plasmacitoma presente en la línea base. Había 10 pacientes (21,3 %) con características citogenéticas de alto riesgo: las anomalías citogenéticas incluyeron del17p en 7 pacientes (14,9 %), translocación t(4;14) en 3 pacientes (6,4 %) y translocación t(14;16) en 1 paciente (2,1 %). Diecisiete pacientes (36,2 %) entraron en el estudio con deterioro renal moderado (GFR 30 a ≤ 60 mL/min/1,73m²) y un paciente entró en el estudio con deterioro renal grave (GFR 15 a <30 mL/min/1,73m²).

Tratamientos Anticancerosos Anteriores

[0196] La mediana del número de líneas de tratamiento anteriores fue 3 (mín-máx: 1-8) con 1 paciente (2,1 %) habiendo recibido 1 línea de tratamiento anterior y 17 pacientes (36,2 %) habiendo recibido 2 líneas de tratamiento anteriores.

[0197] Todos los pacientes habían recibido un IMiD (incluyendo lenalidomida, pomalidomida, o talidomida), agente PI (incluyendo bortezomib, carfilzomib, ixazomib, marizomib, u oprozomib) y corticosteroide (dexametasona o prednisona) en líneas de tratamiento anteriores. Todos los pacientes habían recibido lenalidomida anterior. 19 pacientes (40,4 %) fueron refractarios a lenalidomida en el último régimen antes de la entrada en el estudio. La mayoría (39 pacientes, 83,0 %) de los pacientes recibieron un agente alquilante (bendamustina, carmustina, ciclofosfamida, melfalán o flufenamida de melfalán) en líneas anteriores. Veintitrés (48,9 %) y 11 (23,4 %) pacientes habían recibido pomalidomida y carfilzomib anterior, respectivamente. Siete (14,9 %) y 9 (19,1 %) pacientes,

respectivamente, habían recibido daratumumab (anticuerpo monoclonal anti-CD38) y elotuzumab (anticuerpo monoclonal anti-SLAMF7), antes de la entrada en el estudio.

Eficacia

Tasa de respuesta global (ORR)

[0198] La ORR, determinada en la población toda tratada (n=47), fue 53,2 % (intervalo de confianza del 95 % [IC]: 38,1 % a 67,9 %), incluyendo 2 pacientes (4,3 %) con CR, 11 pacientes (23,4 %) con VGPR, y 12 pacientes (25,5 %) con PR. Véase la **Tabla 17C**. La tasa de “al menos VGPR” fue 27,6 %. La tasa de beneficio clínico o “CBR” (MR o mejor) fue 72,3 % (IC del 95 %: 57,4 % a 84,4 %), incluyendo todos los anteriores más 9 pacientes (19,1 %) con MR. Las respuestas y la progresión de la enfermedad fueron valoradas por el investigador. La tasa de “al menos VGPR” fue 27,6 %. La tasa de beneficio clínico o “CBR” (MR o mejor) fue 72,3 % (IC del 95 %: 57,4 % a 84,4 %), incluyendo todos los anteriores más 9 pacientes (19,1 %) con MR. Las respuestas y la progresión de la enfermedad fueron valoradas por el investigador.

Tabla 17C - Mejor respuesta global, tasa de respuesta global y tasa de beneficio clínico

	Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona	
	10 mg/kg QW/Q2W (N=47)	
Tasa de Respuesta Global ($\geq$ PR)	25	(53,2 %)
IC del 95 % ^a	(38,1 % a 67,9 %)	
- Respuesta completa (CR)	2	(4,3 %)
- Muy Buena Respuesta Parcial (VGPR)	11	(23,4 %)
- Respuesta parcial (PR)	12	(25,5 %)
Respuesta mínima (MR)	9	(19,1 %)
Enfermedad estable (SD)	11	(23,4 %)
No evaluable	2	(4,3 %)
Tasa de beneficio clínico ($\geq$ MR)	34	(72,3 %)
IC del 95 % ^a	(57,4 % a 84,4 %)	

^a estimado por el método Exacto de Clopper-Pearson

IC: Intervalo de confianza, CR: Respuesta Completa, VGPR: Muy Buena Respuesta Parcial, PR: Respuesta Parcial, MR: Respuesta mínima, SD: enfermedad estable

[0199] Entre los 7 pacientes que tenían exposición previa a tratamiento con daratumumab (véase la **Tabla 17D**), hubo 1 respuesta de PR para una ORR del 14,3 %. Además, 2 de los 7 pacientes (28,6 %) obtuvieron MR, dando lugar a una CBR del 42,9 %. Un paciente con exposición anterior a daratumumab no fue evaluable para la respuesta. La ORR para los pacientes sin daratumumab anterior fue 60,0 % (24 de 40).

Tabla 17D - Mejor respuesta global, tasa de respuesta global y tasa de beneficio clínico en pacientes que recibieron Daratumumab como terapia anterior

	Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona
	10 mg/kg QW/Q2W (N=7)
Tasa de Respuesta Global ($\geq$ PR)	1 (14,3 %)
IC del 95 % ^a	(0,4 % a 57,9 %)
- Respuesta parcial (PR)	1 (14,3 %)
Respuesta mínima (MR)	2 (28,6 %)
Enfermedad estable (SD)	3 (42,9 %)
No evaluable	1 (14,3 %)
Tasa de beneficio clínico ($\geq$ MR)	3 (42,9 %)
IC del 95 % ^a	(9,9 % a 81,6 %)

^a estimado por el método Exacto de Clopper-Pearson

IC: Intervalo de confianza, CR: Respuesta Completa, VGPR: Muy Buena Respuesta Parcial, PR: Respuesta Parcial, MR: Respuesta mínima, SD: enfermedad estable

[0200] Las ORR fueron 52,2 % (12 de 23) para los pacientes con pomalidomida anterior, 56,5 % (13 de 23) para los pacientes sin pomalidomida anterior o daratumumab anterior, 54,5 % (18 de 33) para los pacientes con proteína M en suero mensurable, 33,3 % (2 de 6) para los pacientes con proteína M en orina mensurable, y 66,7 % (4 de 6) para los pacientes con enfermedad mensurable solo en FLC

Duración del Seguimiento, Tiempo hasta la Primera Respuesta, y Duración de la Respuesta (DOR)

[0201] La mediana de la duración del seguimiento fue 9,9 meses (rango: 0 a 17,3). La mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue 0,95 meses (rango: 0,9 a 3,4).

[0202] La duración de la respuesta (DOR) se valoró usando el método de Kaplan-Meier en 25 respondedores. Todos los pacientes que respondieron que tenían una respuesta en curso en el análisis de DOR se censuraron (N=21) en la última valoración de la enfermedad. La mediana de DOR y el cuantil 25 no se han alcanzado.

Supervivencia libre de progresión (PFS)

[0203] En el momento del análisis, se reportó que 20 pacientes (42,6 %) habían tenido un evento de PFS (es decir, enfermedad progresiva confirmada (PD), deterioro sintomático o muerte), y 27 pacientes (57,4 %) se censuraron. La mediana de PFS no se ha alcanzado; la probabilidad de PFS a 6 meses fue 65,0 % (IC del 95 %: 49,3 % a 76,9 %) y la probabilidad a 12 meses fue 55,7 % (IC del 95 %: 40,1 % a 68,8 %). En la **FIG. 15** se proporciona un gráfico de Kaplan-Meier de PFS.

Supervivencia Global (OS)

[0204] En el momento del análisis, se reportó que 12 pacientes (25,5 %) habían muerto. La mediana de OS no se ha alcanzado. La probabilidad de supervivencia a 6 meses fue 84,5 % (IC del 95 %: 70,1 % a 92,3 %) y la probabilidad de supervivencia a 12 meses fue 70,6 % (IC del 95 %: 53,7 % a 82,3 %). En la **FIG. 16** se proporciona un gráfico de Kaplan-Meier de OS.

Seguridad

Grado de Exposición

[0205] Globalmente, la mediana del número de ciclos fue 9 (rango: 1 a 19) con 31 (66,0 %) pacientes habiendo empezado al menos 6 ciclos y 18 (38,3 %) pacientes habiendo empezado al menos 12 ciclos. La mediana de la duración global de la exposición fue 36,9 semanas (rango 1 a 77). Véase la **Tabla 17E**.

Tabla 17E - Grado global de exposición

	Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona 10 mg/kg QW/Q2W (N=47)	
Número total de ciclos empezados	425	
Número de ciclos empezados por paciente		
Número	47	
Media (SD)	9,0 (5,5)	
Mediana	9,0	
Mín : Máx	1 : 19	
Número de ciclos empezados por paciente [n (%)]		
Al menos 1	47	(100 %)
Al menos 2	45	(95,7 %)
Al menos 3	41	(87,2 %)
Al menos 4	35	(74,5 %)
Al menos 5	32	(68,1 %)
Al menos 6	31	(66,0 %)
Al menos 8	27	(57,4 %)
Al menos 9	25	(53,2 %)
Al menos 10	23	(48,9 %)
Al menos 11	21	(44,7 %)
Al menos 12	18	(38,3 %)
Al menos 13	16	(34,0 %)
Al menos 15	10	(21,3 %)
Al menos 16	6	(12,8 %)
Al menos 17	5	(10,6 %)
Al menos 18	4	(8,5 %)
Al menos 19	2	(4,3 %)
Duración de la exposición (semanas)		
Número	47	
Media (SD)	37,2 (23,2)	
Mediana	36,9	
Mín : Máx	1 : 77	

[0206] La duración de las infusiones se resume en la **Tabla 17F**. La mediana de la duración de la primera infusión fue 3,70 horas (rango 1 a 6,1 horas); la mediana de la duración de la segunda infusión fue 1,85 horas (rango 1,5 a 3,9 horas); y de la tercera infusión en adelante la mediana de la duración fue 1,25 horas (rango 0,8 a 3,4 horas).

Tabla 17F –Duración de las Infusiones de Isatuximab

	Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona
Duración de la infusión^a (hrs)	10 mg/kg QW/Q2W (N=47)
1 ^a infusión	
Número	47
Media (SD)	4,10 (1,06)
Mediana	3,70
Mín : Máx	1,0 : 6,1
2 ^a infusión	
Número	46
Media (SD)	2,06 (0,55)
Mediana	1,85
Mín : Máx	1,5 : 3,9
3 ^a infusión	
Número	45
Media (SD)	1,42 (0,39)
Mediana	1,25
Mín : Máx	1,2 : 3,4
4 ^a infusión	
Número	45
Media (SD)	1,33 (0,16)
Mediana	1,25
Mín : Máx	1,1 : 2,0
5 ^a infusión	
Número	44
Media (SD)	1,29 (0,09)
Mediana	1,25
Mín : Máx	1,1 : 1,6
6 ^a infusión	
Número	42
Media (SD)	1,31 (0,12)
Mediana	1,25
Mín : Máx	1,2 : 1,6
≥3 ^a infusión	
Número	777
Media (SD)	1,32 (0,16)
Mediana	1,25
Mín : Máx	0,8 : 3,4

^a La duración de la infusión se define desde el tiempo de inicio de la infusión hasta el tiempo final de la infusión incluyendo el tiempo de interrupción (si lo hubiera).

Reacciones a la Infusión

[0207] Las reacciones a la infusión (IR) se resumen en la **Tabla 17G**. Globalmente, se reportaron IR de cualquier grado en 19 pacientes (40,4 %), y en 20 episodios en 871 infusiones (2,3 %). Todas las IR fueron de Grado 2 y ningún paciente tuvo una IR de Grado ≥ 3 . Todos excepto 1 de los pacientes que experimentaron IR tuvieron solo un único episodio, y todos solo durante su primera infusión de isatuximab; un paciente (2,1 %) tuvo 2 episodios de IR durante la primera infusión. El inicio de todas las IR ocurrió el mismo día de la infusión de isatuximab, y todas las IR se recuperaron el mismo día.

[0208] Las IR se gestionaron con interrupción de la dosis y/o con el uso de medicación que consistió en bloqueantes H1/H2, y/o paracetamol, y/o montelukast, y/o esteroides. A dieciocho de 19 pacientes con IR se les interrumpió su infusión de isatuximab; en el paciente restante con una IR de Grado 2 e hipoxia de Grado 3 (síntoma de la IR), la infusión no se interrumpió, y la hipoxia se gestionó con administración de oxígeno.

[0209] Entre los 7 pacientes que habían tenido exposición previa a tratamiento con daratumumab, 3 experimentaron una IR.

Tabla 17G - Descripción de las reacciones a la infusión (término genérico según reporta el investigador)

	Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona 10mg/kg QW/Q2W (N=47)
ANÁLISIS POR PACIENTE	
Número de pacientes	47
Peor grado por paciente [n (%)]	
Todos los grados	19 (40,4 %)
Grado 1	0
Grado 2	19 (40,4 %)
Grado 3	0
Grado 4	0
Grado 5	0
Acción tomada con isatuximab por paciente [n (%)]	
Dosis no cambiada	1 (2,1 %)
Dosis retrasada	0
Dosis reducida	0
Dosis retrasada y reducida	0
Dosis interrumpida	18 (38,3 %)
Abandono del fármaco	0
No aplicable	0
Tratamiento corrector proporcionado [n (%)]	18 (38,3 %)
Episodios por paciente [n (%)]	
Solo 1 episodio	18 (38,3 %)
≥ 1 episodio	19 (40,4 %)

	Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona 10mg/kg QW/Q2W (N=47)
≥2 episodios	1 (2,1 %)
≥3 episodios	0
≥4 episodios	0
≥5 episodios	0
Primera aparición de la IR en [n (%)]	
1ª infusión	19 (40,4 %)
2ª infusión	0
3ª infusión	0
4ª infusión	0
Infusiones posteriores	0
Inicio de la IR que da lugar al abandono del fármaco en [n (%)]	
1ª infusión	0
2ª infusión	0
3ª infusión	0
4ª infusión	0
Infusiones posteriores	0
Paciente con IR en [n (%)]	
1ª infusión solo	19 (40,4 %)
1ª infusión	19 (40,4 %)
2ª infusión	0
3ª infusión	0
4ª infusión	0
Infusiones posteriores	0
Pacientes con al menos 2 episodios de IR en la misma infusión [n (%)]	1 (2,1 %)
ANÁLISIS POR INFUSIÓN	
Número de infusiones	871
Número de episodios de IR	20 (2,3 %)
Peor grado por infusión [n (%)]	
Todos los grados	19 (2,2 %)
Grado 1	0
Grado 2	19 (2,2 %)
Grado 3	0
Grado 4	0
Grado 5	0
ANÁLISIS POR EPISODIO	
Número de episodios	20
Proporción de IR que ocurren en [n (%)]:	
Infusión 1	20 (100 %)
Infusión 2	0
Infusión 3	0
Infusión 4	0
Infusión 5	0
Infusión 6	0
Infusión >6	0
Duración de la IR [n (%)]	
1 día	20 (100 %)
2 días	0

	Isatuximab (nivel y esquema de las dosis) + pomalidomida/dexametasona 10mg/kg QW/Q2W (N=47)
>2 días	0
No recuperada	0
Día de inicio de IR relacionada con la administración de isatuximab	
Día de la infusión	20 (100 %)
1 día después de la infusión	0
2 días después de la infusión	0
3 días después de la infusión	0
>3 días después de la infusión	0

Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento

[0210] Todos los pacientes tuvieron al menos 1 TEAE (cualquier grado), 35 pacientes (74,5 %) tuvieron TEAE de Grado ≥ 3 independientemente de la relación con el tratamiento del estudio, y 27 pacientes (57,4 %) tuvieron al menos un TEAE grave independientemente de la relación con el tratamiento del estudio. Hubo 6 pacientes (12,8 %) que experimentaron TEAE que dieron lugar a la muerte durante el estudio. Cinco (10,6) pacientes experimentaron TEAE que dieron lugar a la discontinuación definitiva del tratamiento (es decir, discontinuación de todo el tratamiento del estudio), además 1 paciente (2,1 %) experimentó TEAE que dieron lugar a la discontinuación prematura de la pomalidomida.

[0211] Los TEAE no hematológicos reportados más frecuentemente de cualquier grado e independientemente de la relación con el tratamiento del estudio (en >20 % de los pacientes) fueron fatiga (30 pacientes, 63,8 %), reacción relacionada con la infusión (19 pacientes, 40,4 %), infección del tracto respiratorio superior (19 pacientes, 40,4 %), tos (19 pacientes, 40,4 %), diarrea (16 pacientes, 34,0 %), náuseas (16 pacientes, 34,0 %), disnea (16 pacientes, 34,0 %), insomnio (15 pacientes, 31,9 %), dolor de espalda (14 pacientes, 29,8 %), estreñimiento (14 pacientes, 29,8 %), artralgia (13 pacientes, 27,7 %), neuropatía sensorial periférica (10 pacientes, 21,3 %), y neumonía (10 pacientes, 21,3 %). Los TEAE no hematológicos de Grado ≥ 3 reportados más frecuentemente (en >5 % de los pacientes) fueron neumonía (5 pacientes, 10,6 %), artralgia (3 pacientes, 6,4 %), infección del tracto respiratorio superior (3 pacientes, 6,4 %) y dolor músculo-esquelético (3 pacientes, 6,4 %).

[0212] Cinco (10,6 %) pacientes tuvieron TEAE que dieron lugar a la discontinuación definitiva del tratamiento del estudio. Además de 4 pacientes con eventos fatales descritos anteriormente (infarto de miocardio agudo, sepsis, hemorragia rectal y sepsis, muerte súbita), hubo 1 paciente con compresión de la médula espinal de Grado 3 grave que se consideró no relacionada con el tratamiento del estudio. También hubo 1 paciente que discontinuó selectivamente la pomalidomida (continuando el tratamiento con isatuximab y dexametasona) debido a eventos de Grado 1 no graves de temblor, alteración en la marcha, y eritema.

[0213] Durante del periodo de tratamiento, el 71,7 % de los pacientes tuvo una disminución en el recuento de neutrófilos de Grado 3 o 4 (37,0 % y 34,8 %, respectivamente), el 67,4 % de los pacientes tuvo una disminución en las células sanguíneas blancas de Grado 3 o 4 (55,2 % y 15,2 %, respectivamente), y el 65,2 % de los pacientes tuvo una disminución en el recuento de linfocitos de Grado 3 o 4 (54,3 % y 10,9 %, respectivamente). Se reportó anemia de Grado 3 en el 21,7 % de los pacientes, y no se reportó anemia de Grado 4 en ninguno de los pacientes durante el tratamiento.

Conclusiones

[0214] Los resultados de los análisis primarios de seguridad discutidos en los **Ejemplos 1A y 1B** han confirmado la seguridad y factibilidad de la administración de isatuximab de un volumen de infusión fijo. Este ejemplo resume los descubrimientos principales del análisis de eficacia en el corte final, 10 meses después de la fecha de la primera dosis del último paciente incluido.

[0215] Se incluyó a un total de 47 pacientes, y 22 pacientes (46,8 %) pacientes todavía estaban recibiendo el tratamiento del estudio en la fecha de corte.

[0216] La mediana del número de ciclos administrados fue 9 (rango: 1-19). La mediana de la duración de la infusión disminuyó de 3,70 horas durante la primera infusión hasta 1,85 horas durante la segunda infusión, y hasta 1,25 horas para ≥ 3 infusiones cuando la infusión se administró a la tasa de infusión fija de 200 mL/hora. A pesar de la tasa de infusión incrementada y la duración más corta de la infusión desde la segunda infusión en adelante, no se observaron IR después de la primera infusión.

[0217] Se observó eficacia en estos 47 pacientes que recibieron isatuximab administrado de un volumen de infusión fijo en combinación con pomalidomida y dexametasona, con una ORR del 53,2 % (IC del 95 %: 38,1 % a 67,9 %), y la mediana de PFS y OS no se había alcanzado todavía a una mediana de la duración de 9,9 meses de seguimiento. La probabilidad a 12 meses de PFS fue 55,7 %, y la probabilidad a 12 meses de OS fue 70,6 %. De los 7 pacientes con exposición anterior a daratumumab, hubo 1 PR y 2 MR para una ORR del 14,3 % y una CBR del 42,9 %; la ORR en los 40 pacientes sin exposición anterior a daratumumab fue 60,0 %. Las respuestas fueron duraderas, y la mediana de la duración de la respuesta no se había alcanzado todavía. Los otros análisis del subgrupo de ORR, sobre la base de exposición anterior a pomalidomida y otros tratamientos, así como el tipo de proteína M mensurable, no mostraron ninguna evidencia de diferencias importantes en la tasa de respuesta en comparación con la población toda tratada.

[0218] Los datos de eficacia con una infusión de volumen fijo fueron consistentes con los datos de un estudio paralelo que comparó isatuximab en combinación con pomalidomida y dexametasona frente a pomalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple refractario o recidivante y refractario. En el estudio paralelo, el isatuximab se administró infundido a una tasa basada en la

cantidad de proteína/hora (mg/hr). En el presente estudio, la ORR en pacientes no expuestos a daratumumab fue del 60,0 %, en comparación con el 60,4 % en el estudio paralelo. En el presente estudio, la tasa de PFS a 1 año fue del 55,7 %, en comparación con el 47,6 % en el estudio paralelo. En el presente estudio, la tasa de OS a 1 año fue del 70,6 %, en comparación con el 72. % en el estudio paralelo. En el presente estudio, el tiempo hasta la primera respuesta fue 0,95 meses, en comparación con 1,94 meses en el estudio paralelo. En el presente estudio, la mediana de la duración de la respuesta no se había alcanzado, en comparación con 13,27 meses en el estudio paralelo.

[0219] Los descubrimientos de seguridad fueron consistentes con los reportados en los Ejemplos 1A y 1B, sin IR de Grado ≥ 3 y sin IR después de la segunda infusión, y sin señal nueva de seguridad observada con la administración de un volumen fijo. Los datos de seguridad también son consistentes con el esquema de infusión usado con IPd en el estudio paralelo. Estos resultados confirman la seguridad, eficacia y factibilidad de isatuximab administrado con el método de volumen de infusión fijo.

Ejemplo 2: Análisis de exposición-respuesta y modelización de la enfermedad para la selección de un régimen de dosificación óptimo de isatuximab como agente único en pacientes con mieloma múltiple

[0220] Se realizó el análisis de Exposición-Respuesta (E-R) y la modelización de la enfermedad de la carga tumoral para evaluar la relación entre la exposición a isatuximab y los resultados de eficacia, y para apoyar la selección del régimen de dosificación para isatuximab como un agente único en pacientes con mieloma múltiple recidivante/refractario (RRMM).

Diseño del estudio

[0221] Se administró a 194 pacientes con RRMM isatuximab intravenosamente a dosis que variaron de 1 mg/kg a 20 mg/kg. El isatuximab se administró como una monoterapia a la dosis seleccionada bien una vez a la semana o cada 2 semanas. Como se muestra en la **Tabla 18**, la mediana de edad fue 63 años, el 94,3 % de los pacientes tenían ≥ 3 líneas de tratamiento anteriores, y la mediana del porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea fue 27,6.

Tabla 18. Características de los Pacientes.

	N=194 pacientes
Edad Mediana Mín; Máx	63 38; 85
Número de líneas de tratamiento anteriores 1 2	1 (0,5) 10 (5,2) 183 (94,3)

≥ 3	
% de Células plasmáticas en la médula ósea Mediana Mín; Máx	27,6 0,0; 100

[0222] Los datos de farmacocinética, mejor respuesta global (ORR), y proteína M en suero (subconjunto de 122 pacientes) se usaron para los análisis de ER y modelización de la enfermedad descritos en este Ejemplo.

Análisis de la Exposición-Respuesta

[0223] Se usó la modelización de regresión logística para examinar la asociación de diversos parámetros de exposición a isatuximab, incluyendo C_{valle} y porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea, con la probabilidad de conseguir una respuesta objetiva (CR, VGPR, o PR; véase la **Tabla 14** para los criterios de respuesta).

[0224] En el modelo también se consideraron las covariables en la línea base para reducir los efectos de confusión potenciales. La C_{valle} se definió como la concentración en plasma de isatuximab observada justo antes de la administración del tratamiento durante la dosificación repetida.

Modelización de la progresión de la enfermedad

[0225] La progresión de la enfermedad se capturó en un subconjunto de 122 pacientes evaluables con las dinámicas de proteína M en suero. Los abandonos se tuvieron en cuenta usando un modelo conjunto.

[0226] Se aplicó un modelo de Inhibición del Crecimiento Tumoral (TGI) (Claret *et al.*, J Clin Oncol 27 (2009) 25:4103-4108; Jonsson *et al.*, CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol (2015) 4(12):711-719) a las dinámicas longitudinales de la proteína M en suero en 122 de los 194 pacientes con RRMM a los que se administró monoterapia de isatuximab intravenosamente a dosis de 1 mg/kg a 20 mg/kg bien una vez a la semana o cada 2 semanas. Los abandonos de los pacientes se tuvieron en cuenta usando un modelo conjunto.

Simulaciones del ensayo

[0227] Se llevaron a cabo entonces simulaciones del ensayo clínico (5.000 simulaciones del ensayo con 100 pacientes cada una) sobre la base tanto del análisis de E-R como de la modelización de TGI descritos anteriormente para evaluar los diferentes regímenes de dosificación de interés usando ambos modelos (análisis de E-R y modelo de progresión de la enfermedad).

Resultados

Modelo Logit Emax

[0228] Los datos de farmacocinética se describieron mejor por un modelo de distribución doble exponencial con aclaramiento paralelo lineal y no lineal (mediada por diana específica).

[0229] La relación entre la exposición a isatuximab y la ORR se describió mejor con un modelo Logit E_{max} (AUC de la curva ROC = 0,91) (**FIG. 4**). La **Tabla 19** proporciona las estimaciones de parámetros del modelo Logit Emax.

Tabla 19. Estimaciones de parámetros del modelo Logit Emax.

Parámetro	Estimación	Error Estándar	Valor P	Límites de Confianza al 95 %
E ₀	-3,0063	0,9560	0,0019	-4,8918 - -1,1208
E _{max}	2,7205	0,9211	0,0035	0,9038 - 4,5372
Log_CE ₅₀	2,6584	1,0985	0,0164	0,4919 - 4,8248
β	-1,0480	0,4885	0,0331	-2,0114 - -0,0847

[0230] El modelo reveló que la C_{valle} a las 4 semanas (CT4W) y el porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea (BMPC) eran predictores significativos de la tasa de respuesta global (ORR).

[0231] La ORR se incrementó al incrementarse la CT4W, alcanzándose un plató de ORR a aproximadamente el 33 % para CT4W desde el 3^{er} cuartil (**FIG. 5**). El valor de CT4W para proporcionar un 90 % de efecto máximo (CE₉₀) fue 128,5 µg/mL. Por lo tanto, se espera un beneficio adicional limitado en ORR con una CT4W mayor que la CE₉₀ predicha.

[0232] Los pacientes con BMPC menor del 50 % respondían con mayor probabilidad (**FIG. 6**). Para un valor de BMPC dado, se obtuvo una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento con una CT4W mayor.

Modelo de la proteína M

[0233] Las cinéticas de la proteína M en suero se describieron adecuadamente con un modelo de TGI dirigido por la exposición (**FIG. 7**) (Claret *et al.*, J Clin Oncol 27 (2009) 25:4103-4108; Jonsson *et al.*, CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol (2015) 4912:711-719). Las estimaciones de los parámetros de la enfermedad del modelo de la proteína M se proporcionan en la **Tabla 20**.

Tabla 20. Estimaciones de parámetros del modelo de enfermedad de la proteína M.

Efectos fijos		Variabilidad interindividual	Variabilidad residual (error combinado)	
Parámetro	Estimación (% RSE)	ω (%) (% RSE)	σ_a (g/L) (% RSE)	σ_p (%) (% RSE)
M0 (g.L ⁻¹)	24,4 (6)	65,4 (7)	0.927 (14)	6.07 (15)
KL (día ⁻¹)	0,00407 (15)	105 (13)		
KD (L.mg ⁻¹ .día ⁻¹)	0,000121 (27)	154 (12)		
R (día ⁻¹)	0,0198 (28)	123(15)		
λ_0	2,73e-05 (41)	-		
β_{TIEMPO}	0,85 (8)	-		
β_M	0,0476 (8)	-		
KL: tasa de crecimiento tumoral; KD: tasa de muerte celular constante del fármaco; R: tasa de aparición de resistencia; M0: proteína M en la línea base; λ_0 riesgo en la línea base; β_M : vínculo entre la proteína M y el riesgo de abandono.				

[0234] Como se muestra en la **FIG. 8**, el modelo de enfermedad de la proteína M describió adecuadamente el curso de tiempo observado de los niveles de proteína M en suero.

Simulaciones de ensayo clínico

[0235] Se llevaron a cabo 5.000 simulaciones de ensayo clínico con 100 pacientes cada una. Los modelos asumieron que los pacientes reciben el mismo nivel de dosis para cada ensayo simulado.

[0236] Como se muestra en las **FIG. 9A y 9B**, las simulaciones de ensayo clínico revelaron que la administración semanal junto con una alta dosis en el primer ciclo (periodo de carga de dosis) permite la optimización de la respuesta ya que la concentración eficaz se alcanza más rápidamente.

[0237] Las probabilidades de éxito en alcanzar un 30 % de ORR con varios regímenes de dosificación se proporcionan en la **Tabla 21**. La **FIG. 9A** proporciona tasas de respuesta global simuladas a varios regímenes de dosificación, incluyendo el régimen de dosificación de 20 mg/kg QWX4Q2W.

Tabla 21. Probabilidades simuladas de alcanzar un 30 % de ORR con los regímenes de dosificación indicados.

	3 mg/kg Q2W	5 mg/kg Q2W	5 mg/kg QWx4Q 2W	10 mg/kg Q2W	10 mg/kg QWx4Q2W	20 mg/kg Q2W	20 mg/kg QWx4Q2W
Prob (ORR ≥30)	0	0,32	17,9	12,58	45,64	41,22	59,72

[0238] La mediana del cambio porcentual de los niveles de proteína M a dos meses respecto a la línea base se proporciona en la **Tabla 22** para varios regímenes de dosificación. La QWX4Q2W dio lugar a una reducción del 52 % de la proteína M en suero desde los niveles de la línea base después de 2 meses de tratamiento (**FIG. 9B**).

Tabla 22. Cambio porcentual simulado de la proteína M a dos meses desde la línea base.

	3 mg/kg Q2W	5 mg/kg Q2W	5 mg/kg QWx4Q2W	10 mg/kg Q2W	10 mg/kg QWx4Q2W	20 mg/kg Q2W	20 mg/kg QWx4Q2W
Mediana	24,1	14,9	7,2	1,3	- 17,9	-30,5	-52,1
Percentiles 5-95	[-8,9, 139,8]	[-33,4, 134,9]	[-72,8, 129,5]	[-84,1, 123,5]	[-96,7, 93,1]	[-99, 74,7]	[-100, 36,4]

[0239] Además, el régimen de dosificación QWX4Q2W de isatuximab parecía tolerarse bien.

Conclusiones

[0240] El presente Ejemplo demuestra que una estrategia de desarrollo de fármacos basada en modelos se ha aplicado con éxito para apoyar la selección del régimen de dosificación de la monoterapia con isatuximab en fase II en pacientes con RRMM. Esta estrategia mostró que una dosis de carga de isatuximab de 20 mg/kg semanal durante solo 4 administraciones semanales, seguida de la administración cada 2 semanas parecía adecuada para maximizar la respuesta tumoral y sostener la eficacia en monoterapia mientras era bien tolerada.

[0241] La recomendación de la dosis de 20 mg/kg QW/Q2W se aplica a la monoterapia.

Ejemplo 3: Un estudio de Fase 1/2 de monoterapia de isatuximab para mieloma múltiple recidivante y/o refractario en pacientes japoneses.

[0242] Este ejemplo describe un estudio de Fase 1/2 de monoterapia de isatuximab para mieloma múltiple recidivante y/o refractario (RRMM) en pacientes japoneses.

Objetivos del Estudio

[0243] Fase 1: Evaluar la seguridad y tolerabilidad, y las toxicidades limitantes de la dosis (DLT) de isatuximab en pacientes japoneses con RRMM.

[0244] Fase 2: Evaluar la eficacia de isatuximab a la dosis recomendada, y determinar su tasa de respuesta global (ORR; $\geq$ respuesta parcial [PR]) en pacientes japoneses con RRMM.

Población del Estudio

[0245] Se incluyeron en este estudio pacientes que cumplían con los siguientes criterios:

- Pacientes con una edad ≥ 20 años con un diagnóstico de mieloma múltiple sintomático, al menos tres líneas de terapia anteriores o refractarios tanto a un IMiD® como a un inhibidor del proteasoma (PI), con una respuesta mínima o mejor al menos a una línea, refractarios a la terapia más reciente, y enfermedad mensurable.
- El RRMM se diagnosticó según los criterios del Grupo de Trabajo Internacional de Mieloma (Palumbo A et al. *J Clin Oncol* 2014; 32: 587–600) y se estadificó según el Sistema de Estadificación Internacional (Greipp PR et al., *J Clin Oncol* 2005; 23: 3112–20).

[0246] Los criterios de exclusión clave fueron: tratamiento anterior con un agente anti-CD38; diagnóstico de otra malignidad en 5 años de la inclusión; terapia anticancerosa anterior en 21 días de la primera infusión del fármaco; radioterapia sistémica en 4 semanas o radioterapia localizada en 1 semana antes de la primera infusión del fármaco; valores de laboratorio anormales; toxicidad de grado ≥ 2 en curso; trasplante de células madre alogénico anterior; o diagnóstico de síndrome de Crow–Fukase, leucemia de células plasmáticas, macroglobulinemia de Waldenström, o mieloma múltiple del subtipo IgM.

Diseño del estudio

[0247] Este estudio es un ensayo abierto, no aleatorizado, con un único brazo, de dos fases, multicentro realizado en Japón. El ensayo comprendió una fase de aumento escalonado de la dosis (Fase 1) para determinar la dosis máxima tolerada sobre la base de las toxicidades limitantes de la dosis (DLT), seguida de una fase de confirmación (Fase 2), que incluyó a pacientes a la dosis máxima tolerada determinada en la Fase 1.

Fase 1

[0248] La dosis máxima tolerada (MTD) de monoterapia de isatuximab se determinó en dos cohortes de pacientes en un diseño 3+3:

Cohorte 1: Isatuximab administrado en ciclos de 28 días a 10 mg/kg cada semana (QW) en el ciclo 1 (es decir, cuatro semanas) y cada 2 semanas (Q2W) en ciclos de cuatro semanas posteriores.

Cohorte 2: Isatuximab administrado en ciclos de 28 días a 20 mg/kg QW en el ciclo 1 y Q2W en ciclos posteriores; la inclusión empezó después de la compleción del periodo de observación de las DLT en la Cohorte 1.

[0249] Los regímenes de dosis usados en la Fase 1 se seleccionaron como la mitad de la dosis más alta (Cohorte 1) y la dosis más alta (Cohorte 2) usada en el estudio Martin TG *et al.*, *J Clin Oncol* 2014; 32: resumen 8532.

Fase 2

[0250] Los pacientes recibieron la MTD establecida en la Fase 1. La inclusión comenzó después de la compleción del periodo de observación de las DLT en la Cohorte 2. Los pacientes en la Fase 2 incluyeron a aquellos pacientes incluidos en la cohorte de la Fase 1 tratados con la dosis recomendada.

[0251] Puntos Finales del Estudio

Puntos finales primarios

[0252] Los puntos finales primarios de este estudio fueron la seguridad y tolerabilidad de isatuximab en la Fase 1, incluyendo las DLT, y evaluar la eficacia de isatuximab a la dosis recomendada, incluyendo la valoración de la ORR.

Puntos finales secundarios

[0253] Los puntos finales secundarios incluyeron:

- Seguridad e inmunogenicidad (anticuerpos antifármaco [ADA]) de isatuximab.
- Farmacocinética de isatuximab.
- Eficacia determinada usando los criterios de respuesta uniforme del IMWG, ORR, tasa de beneficio clínico (CBR), supervivencia global (OS), y supervivencia libre de progresión (PFS).
- Mejor respuesta en paraproteína.
- Densidad de los receptores (RD) de CD38 en la línea base en células de mieloma múltiple.

Objetivos exploratorios

[0254] Los objetivos exploratorios incluyeron:

- Enfermedad residual mínima (MRD), valorada en pacientes que consiguen una respuesta completa (CR), y su correlación con los resultados clínicos.

Análisis Estadísticos

[0255] La ORR se valoró en todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de isatuximab a la dosis recomendada bien en la Fase 1 o en la Fase 2. La hipótesis nula de que la tasa de respuesta verdadera era <10 % se ensayó usando un ensayo binomial exacto unilateral con un nivel de significancia de 0,025 asumiendo una ORR verdadera del 28 %.

Resultados

Características demográficas de los pacientes y características en la línea base

[0256] Como se muestra en la **FIG. 10**, se incluyeron ocho pacientes en la Fase 1 y se incluyeron 28 pacientes en la Fase 2. Todos los pacientes habían recibido al menos dos terapias anteriores, incluyendo un IMiD® y un PI, y la mayoría eran refractarios a un IMiD® y/o un PI (**Tabla 23**).

Table 23. Características de los pacientes.

	Fase 1		Fase 2	Todos Tratados
	Isa 10 mg/kg QW/Q2W (n = 3)	Isa 20 mg/kg QW/Q2W (n = 5)	Isa 20 mg/kg QW/Q2W (n = 28)	Isa 20 mg/kg QW/Q2W (n = 33)
Hombre/mujer, n	1/2	1/4	18/10	19/14
Edad en años, mediana (rango)	69,0 (59–74)	76,0 (69–80)	71,5 (48–82)	72,0 (48–82)
Peso en kg, mediana (rango)	44,40 (43,6–73,4)	48,70 (37,6–66,0)	56,30 (38,8–75,0)	55,3 (37,6–75,0)
EF ECOG, 0/1/2, n	2/1/0	2/2/1	15/9/4	17/11/5
Tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis de isatuximab en años, mediana (rango)	6,69 (4,8–18,0)	4,25 (1,6–6,6)	6,24 (1,4–18,6)	5,46 (1,4–18,6)
ISS en el diagnóstico inicial, I/II/III/desconocido	0/2/0/1	1/2/2/0	10/11/4/3	11/13/6/3
Paraproteína mensurable, suero/orina/ambos, n	3/0/0	3/1/1	21/3/4	24/4/5
Subtipo del mieloma múltiple, n (%)				
Cadena pesada				
IgA	0	0	6 (21)	6 (18)

	Fase 1		Fase 2	Todos Tratados
	Isa 10 mg/kg QW/Q2W (n = 3)	Isa 20 mg/kg QW/Q2W (n = 5)	Isa 20 mg/kg QW/Q2W (n = 28)	Isa 20 mg/kg QW/Q2W (n = 33)
IgD	0	0	1 (4)	1 (3)
IgG	3 (100)	4 (80)	19 (68)	23 (70)
No aplicable	0	0	1 (4)	1 (3)
No detectado	0	1 (20)	1 (4)	2 (6)
Cadena ligera				
Kappa	2 (67)	3 (60)	17 (61)	20 (61)
Lambda	1 (33)	2 (40)	11 (39)	13 (39)
Biclonal (no)	3 (100)	5 (100)	28 (100)	33 (100)
Mediana de células plasmáticas en la médula (rango), %	6·20 (0·0–45·8)	15·80 (6·6–81·8)	14·50 (0·4–84·6)	15·60 (0·4–84·6)
Pacientes con plasmacitomas, n (%)	1 (33)	1 (20)	5 (18)	6 (18)
Pacientes con lesiones óseas, n	2 (67)	5 (100)	15 (54)	20 (61)
ISS derivado en la entrada en el estudio, n (%)				
I	1 (33)	1 (20)	14 (50)	15 (45)
II	1 (33)	2 (40)	9 (32)	11 (33)
III	1 (33)	2 (40)	5 (18)	7 (21)
Mediana de β2-MG en suero (rango), mg/L	5·10 (2·8–5·8)	4·50 (2·5–10·4)	3·30 (1·9–12·7)	3·40 (1·9–12·7)
Mediana de albúmina (rango), g/L	35·00 (34·0–37·0)	38·00 (23·0–40·0)	36·50 (18·0–42·0)	37·00 (18·0–42·0)
Anomalías citogenéticas de alto riesgo en la entrada en el estudio				
Al menos una anomalía citogenética	2 (67)	1 (20)	8 (29)	9 (27)
Al menos dos anomalías citogenéticas	1 (33)	1 (20)	3 (11)	4 (12)
deleción 17p (TP53)	2 (67)	1 (20)	5 (18)	6 (18)

	Fase 1		Fase 2	Todos Tratados
	Isa 10 mg/kg QW/Q2W (n = 3)	Isa 20 mg/kg QW/Q2W (n = 5)	Isa 20 mg/kg QW/Q2W (n = 28)	Isa 20 mg/kg QW/Q2W (n = 33)
translocación t(4;14) (FGFR3/IGH)	1 (33)	1 (20)	5 (18)	6 (18)
translocación t(14;16) (IGH/MAF)	0	0	1 (4)	1 (3)
Número de líneas de tratamiento anteriores, mediana (rango)	5,0 (4–12)	4,0 (3–6)	5 (2–11)	5,0 (2–11)
Terapias anteriores, n (%)				
ImiD®	3 (100)	5 (100)	28 (100)	33 (100)
Lenalidomida	3 (100)	5 (100)	27 (96)	32 (97)
Pomalidomida	3 (100)	3 (60)	22 (79)	25 (76)
Talidomida	1 (33)	0	8 (29)	8 (24)
PI	3 (100)	5 (100)	28 (100)	33 (100)
Bortezomib	3 (100)	5 (100)	27 (96)	32 (97)
Carfilzomib	1 (33)	2 (40)	9 (32)	11 (33)
Ixazomib	0	1 (20)	3 (11)	4 (12)
Otra	1 (33)	2 (40)	10 (36)	12 (36)
Panobinostat	1 (33)	1 (20)	7 (25)	8 (24)
Elotuzumab	0	1 (20)	6 (21)	7 (21)
IMiD® más PI	3 (100)	5 (100)	28 (100)	33 (100)
Lenalidomida y bortezomib	3 (100)	5 (100)	26 (93)	31 (94)
Lenalidomida, bortezomib, pomalidomida y carfilzomib	1 (33)	1 (20)	6 (21)	7 (21)
Refractario a IMiD®, n	3 (100)	5 (100)	25 (89)	30 (91)
Refractario a PI, n	2 (67)	4 (80)	25 (89)	29 (88)
Refractario a IMiD® y PI, n	2 (67)	4 (80)	22 (79)	26 (79)

	Fase 1		Fase 2	Todos Tratados
	Isa 10 mg/kg QW/Q2W (n = 3)	Isa 20 mg/kg QW/Q2W (n = 5)	Isa 20 mg/kg QW/Q2W (n = 28)	Isa 20 mg/kg QW/Q2W (n = 33)
QW, cada semana; Q2W, cada 2 semanas; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; EF, Estado Funcional; IMiD®, fármaco inmunomodulador; PI, inhibidor de proteasa; β2-MG, microglobulina β2.				

[0257] El número de ciclos varió de 1 a 24, la duración de la exposición varió de 2 a 96 semanas, y la dosis acumulativa varió de 40,0 a 859,3 mg/kg (*Tabla 24*).

Tabla 24. Exposición a isatuximab.

		Fase 1		Fase 2
		Isa 10 mg/kg QW/Q2W (n = 3)	Isa 20 mg/kg QW/Q2W (n = 5)	Isa 20 mg/kg QW/Q2W (n = 28)
Número de ciclos, mediana (rango)		22,0 (2–24)	15,0 (1–21)	6,0 (1–13)
Duración de la exposición en semanas, mediana (rango)		90,4 (6–96)	57,9 (2–82)	22,0 (4–50)
Dosis acumulativa en mg/kg, mediana (rango)		449,10 (50,0–490,0)	619,30 (40,0–859,3)	259,60 (77,8–520,3)
ADI en mg/kg/semana, mediana (rango)	Ciclo 1	10,00 (7,4–10,0)	19,95 (15,3–20,7)	20,00 (13,4–21,3)
	Ciclos posteriores	4,89 (4,8–5,0)	9,93 (9,8–10,0)	10,00 (6,8–10,9)
RDI en %, mediana (rango)	Ciclo 1	100,00 (73,7–100,0)	99,75 (76,3–103,6)	100,00 (66,8–106,4)
	Ciclos posteriores	97,83 (96,3–100,0)	99,27 (98,0–99,9)	100,00 (68,0–108,5)
QW, cada semana; Q2W, cada 2 semanas; ADI, intensidad real de la dosis; RDI, intensidad relativa de la dosis.				

[0258] Cinco pacientes en la Fase 1 y nueve pacientes en la Fase 2 todavía estaban con el tratamiento en la fecha de corte.

Seguridad

Toxicidades limitantes de la dosis (DLT)

[0259] Un paciente se excluyó de la población evaluable para DLT debido a eventos adversos (ambos AE no estuvieron relacionados con isatuximab).

[0260] No ocurrieron DLT en ninguna cohorte en la Fase 1. Por consiguiente, la dosis de partida en la Fase 2 se ajustó a 20 mg/kg QW/Q2W.

Eventos adversos

[0261] Los AE emergentes del tratamiento (TEAE) en ambas fases se resumen en la **Tabla 25** por dosis y grado. El único TEAE grave relacionado con el fármaco fue neumonía de grado ≥ 3 , que ocurrió en 1 paciente tratado con 10 mg/kg QW/Q2W en la Fase 1 y en dos pacientes en la Fase 2.

[0262] Las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron en 3 pacientes en la Fase 1 (2 eventos en 2 pacientes a 10 mg/kg, y 2 eventos en 1 paciente a 20 mg/kg), y en 12 pacientes en la Fase 2 (13 eventos). Todas las reacciones relacionadas con la infusión fueron de grado ≤ 2 . Cuando ocurrió una reacción, fue en la primera infusión en todos los pacientes en la Fase 1 y en 11 pacientes en la Fase 2. Un paciente en la Fase 2 experimentó reacciones en la primera y tercera infusión. Todas las reacciones relacionadas con la infusión se resolvieron en 1 día, excepto dos pacientes con reacciones que duraron 2 días. Ningún paciente discontinuó el tratamiento debido a reacciones a la infusión.

[0263] Los TEAE clínicamente significativos que ocurrieron en los 36 pacientes en las Fases 1 y 2, combinados, fueron infecciones respiratorias en 19 pacientes, TEAE respiratorios inferiores en 8 pacientes, y neutropenia en 13 pacientes.

Tabla 25. Resumen de los resultados de seguridad.

	Fase 1				Fase 2	
	Isa 10 mg/kg QW/Q2W (n = 3), n (%)		Isa 20 mg/kg QW/Q2W (n = 5), n (%)		Isa 20 mg/kg QW/Q2W (n = 28), n (%)	
	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3	Cualquier grado	Grado ≥ 3
Cualquier TEAE	3 (100)	1 (33,3)	4 (80,0)	2 (40,0)	25 (89,3)	12 (42,9)
TEAE relacionado con el fármaco	2 (66,7)	1 (33,3)	1 (20,0)	0	18 (64,3)	3 (10,7)
TEAE grave	1 (33,3)		1 (20,0)		7 (25,0)	

TEAE grave relacionado con el fármaco	1 (33,3)		0		2 (7,1)	
TEAE que da lugar a muerte	0		1 (20,0)		0	
TEAE que da lugar a discontinuación	0		1 (20,0)		2 (7,1)	
Al menos una DLT	0		0		–	
Al menos una reacción relacionada con la infusión	2 (66,7)	0	1 (20,0)	0	12 (42,9)	0
TEAE frecuentes (en ≥3 pacientes en cualquier Fase)						
Nasofaringitis	2 (66,7)	0	1 (20,0)	0	6 (21,4)	0
Vómitos	1 (33,3)	0	2 (40,0)	0	1 (3,6)	0
Neumonía	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (20,0)	1 (20,0)	3 (10,7)	2 (7,1)
Rinorrea	1 (33,3)	0	1 (20,0)	0	3 (10,7)	0
Cataratas	1 (33,3)	0	0	0	3 (10,7)	1 (3,6)
Diarrea	1 (33,3)	0	0	0	3 (10,7)	0
Dolor de espalda	1 (33,3)	0	0	0	4 (14,3)	0
Pirexia	0	0	0	0	6 (21,4)	1 (3,6)
Edema periférico	0	0	0	0	3 (10,7)	1 (3,6)

Inmunogenicidad

[0264] Los anticuerpos antifármaco (ADA) se midieron en los 36 pacientes. En la fecha de corte, todos los pacientes en la Fase 1 fueron negativos para ADA. En la Fase 2, cuatro pacientes mostraron evidencia de inmunogenicidad inducida por el tratamiento, con ADA transitorio en 1 paciente (Ciclo 1 solo) y ADA reforzado por el tratamiento en 3 pacientes. No hubo ninguna relación entre las concentraciones valle de isatuximab y la inmunogenicidad.

Farmacocinética

[0265] La duración de la infusión en el Ciclo 1 fue mayor en los pacientes que recibieron isatuximab a 20 mg/kg QW/Q2W (**Tabla 26; la tasa de infusión se midió como mg/hr**).

Tabla 26. Parámetros farmacocinéticos de isatuximab en la Fase 1, Ciclo 1.

		Fase 1	
		Isa 10 mg/kg QW/Q2W (n = 3)	Isa 20 mg/kg QW/Q2W (n = 5)
Pacientes con datos de PK disponibles, n		3	4
Duración de la infusión (h), mediana (rango)		2,63 (2,32–3,23)	3,82 (3,28–6,05) (n = 5)
C_{eoí} (µg/mL)	Media (SD)	122 (21,6)	246 (52)
	Media geométrica (% CV)	121 (18)	242 (21)
C_{máx} (µg/mL)	Media (SD)	124 (22,9)	280 (64,4)
	Media geométrica (% CV)	123 (18)	274 (23)
AUC_{1semana}	Media (SD)	9,300 (3,010)	21,300 (5,520)
	Media geométrica (% CV)	8,970 (32)	20,800 (26)
T_{máx} (h), mediana (rango)		2,68 (2,32–7,25)	5,56 (3,28–8,48)
QW, cada semana; Q2W, cada 2 semanas; C _{eoí} , concentración al final de la infusión; C _{máx} , concentración máxima; AUC _{1semana} , área bajo la concentración en plasma frente a tiempo en el intervalo de dosificación de 1 semana; t _{máx} , tiempo para alcanzar la C _{máx} .			

[0266] Como se muestra en la **FIG. 11**, el incremento de 2 veces en la dosis (de 10 mg/kg hasta 20 mg/kg) incrementó la exposición a isatuximab 2,3 veces.

Eficacia

[0267] Como se muestra en la **Tabla 27A**, la ORR se valoró en 33 pacientes que recibieron isatuximab a 20 mg/kg QW/Q2W en la Fase 1 Cohorte 2 o en la Fase 2. La ORR ($\geq$ PR) fue del 36,4 % (IC del 95 %: 20,4 %, 54,9 %; 12/33 pacientes), que superó significativamente la tasa de la hipótesis nula de <10 % sobre la base de un ensayo binomial exacto unilateral con un nivel de

significancia de 0,025 ($P < 0,0001$). La CBR ($\geq$ MBR) fue del 54,5 % (IC del 95 %: 36,4 %, 71,9 %; 18/33 pacientes). Entre todos los pacientes incluidos, la CR se consiguió en 2 pacientes, VGPR en 5 pacientes, y PR en 5 pacientes. Parecía que no había diferencias en la tasa de respuesta según el número de líneas anteriores o el riesgo citogenético. Entre ocho pacientes con anomalías citogenéticas, la respuesta fue $\geq$ PR en tres pacientes y VGPR en dos pacientes. Los tres pacientes con $\geq$ PR tenían la anomalía citogenética t(4,14). En otros subgrupos de pacientes, las tasas de respuesta tendieron a ser mayores en los pacientes con ECOG bajo, grado de ISS bajo, aclaramiento de creatinina en la línea base ≥ 60 mL/min/1.73 m², y ausencia de plasmacitoma en el cribado.

Tabla 27A. Mejores respuestas globales.

	Fase 1		Fase 2	Todos Tratados
	Isa 10 mg/kg QW/Q2W (n = 3), n (%)	Isa 20 mg/kg QW/Q2W (n = 5), n (%)	Isa 20 mg/kg QW/Q2W (n = 28), n (%)	Isa 20 mg/kg QW/Q2W (n = 33), n (%)
ORR ($\geq$PR)	2 (66,7)	3 (60,0)	9 (32,1)	12 (36,4)** (IC del 95 %: 20·4–54·9)
CBR ($\geq$MR)	2 (66,7)	3 (60,0)	15 (53,6)	18 (54,5) (IC del 95 %: 36·4–71·9)
Mejor respuesta				
CR	0	1 (20,0)	1 (3,6)	2 (6,1)
VGPR	1 (33,3)	1 (20,0)	3 (10,7)	4 (12,1)
PR	1 (33,3)	1 (20,0)	5 (17,9)	6 (18,2)
MR	0	0	6 (21,4)	6 (18,2)
SD	0	0	7 (25,0)	7 (21,2)

PD	0	1 (20,0)	3 (10,7)	4 (12,1)
PD no confirmada	1 (33,3)	0	2 (7,1)	2 (6,1)
NE	0	1 (20,0)	1 (3,6)	2 (6,1)
QW, cada semana; Q2W, cada 2 semanas; ORR, tasa de respuesta global; PR, respuesta parcial; CBR, tasa de beneficio clínico; MR, respuesta mínima; CR, respuesta completa; VGPR, muy buena respuesta parcial; SD, enfermedad estable; PD, enfermedad progresiva; NE, no evaluable. **P <0,0001.				

[0268] Los pacientes se sometieron a seguimiento durante 4,1 a 90,1 semanas desde el inicio de la terapia con isatuximab (**Tabla 27B**), con una mediana de seguimiento de 84,6 y 52,0 semanas en los grupos de 10 y 20 mg/kg QW/Q2W en la Fase 1 y 19,2 semanas en la Fase 2. La mediana de la duración de la respuesta en los tres grupos fue 82,6, 48,1, y 241 semanas, respectivamente.

Tabla 27B. Resultados de eficacia secundarios por fase del estudio y dosis

	Fase 1		Fase 2
	10 mg/kg QW/Q2W (n = 3)	20 mg/kg QW/Q2W (n = 5)	20 mg/kg QW/Q2W (n = 28)
Mediana de seguimiento (rango), semanas	84,6 (4,1–90,1)	52,0 (5,0–76,1)	19,2 (3,6–44,6)
Mediana de duración de respuesta (rango), semanas	82,6 (79,1–86,1)	48,1 (48,1–50,3)	24,1 (11,6–36,3)
Mediana de tiempo hasta la primera respuesta (rango), semanas	4,9 (4,1–5,6)	5,4 (4,0–28,1)	43 (4,1–12,1)
QW, cada semana; Q2W, cada 2 semanas			

[0269] La **FIG. 12** muestra la mejor respuesta como una función del tiempo en el tratamiento en la Fase 2. La mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue comparable en los tres grupos (4,9, 5,4, y 4,3 semanas, respectivamente).

[0270] La **FIG. 13A** proporciona un gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión para los 28 pacientes en la Fase 2 de este estudio. Como se muestra en la **Tabla 28**, la mediana de PFS fue aproximadamente 4,7 meses (IC del 95 %: 3,75 a no alcanzada).

Tabla 28. Estadísticas de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión.

Resultado	Valor
Pacientes con un evento, n (%)	14 (50,0)
Pacientes censurados, n (%)	14 (50,0)
Estimación de Kaplan-Meier (IC del 95 %)	
Percentil 25	3,7 (1,87 a 4,67)
Mediana	4,7 (3,75 a NC)
Percentil 75	NC (4,55 a NC)
IC, intervalo de confianza; NC, no calculable; QW, cada semana; Q2W, cada 2 semanas.	

[0271] La **FIG. 13B** proporciona un gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global para los pacientes en la Fase 2 de este estudio. Como se muestra en la **Tabla 29**, la mediana de OS no se alcanzó. Las probabilidades de OS a los 6 meses y 1 año fueron 1,000 y 0,781, respectivamente. Hubo dos muertes en la Fase 2. Ambos pacientes murieron durante el periodo de postratamiento y las causas de la muerte no estuvieron relacionadas con AE con el tratamiento del estudio. Uno de estos pacientes no recibió terapia posterior y el otro se trató con carfilzomib y dexametasona después de la discontinuación de isatuximab.

Tabla 29. Estadísticas de Kaplan-Meier para la supervivencia global.

Resultado	Valor
Pacientes con un evento, n (%)	2 (7,1)
Pacientes censurados, n (%)	26 (92,9)
Estimación de Kaplan-Meier (IC del 95 %)	
Percentil 25	NC (10,51 a NC)
Mediana	NC (10,51 a NC)

Percentil 75	NC (NC a NC)
IC, intervalo de confianza; NC, no calculable; QW, cada semana; Q2W, cada 2 semanas.	

Mejor respuesta en paraproteína

[0272] Aproximadamente la mitad de todos los pacientes tuvo una reducción ≥ 50 % en paraproteína, con una reducción de ≥ 90 % en 4 pacientes en la Fase 1 (uno a 10 mg/kg QW/Q2W y tres a 20 mg/kg QW/Q2W) y 6 pacientes en la Fase 2. No hubo una correlación clara entre el mejor cambio porcentual en paraproteína y la respuesta global.

Enfermedad Residual Mínima (MRD)

[0273] La MRD se valoró en tres pacientes. De dos pacientes que consiguieron CR, un paciente en el grupo de 20 mg/kg en la Fase 1 fue negativo para MRD y un paciente en la Fase 2 fue positivo para MRD (al umbral 10^{-5}). El paciente con VGPR en el grupo de 10 mg/kg en la Fase 1 fue positivo para MRD a 10^{-5} .

Biomarcadores

[0274] Los datos de RD de CD38 estuvieron disponibles para 32 pacientes. La densidad de los receptores de CD38 ($\times 10^3$ /célula) se calculó el equivalente de moléculas específicas por célula (sMEC), usando la fórmula de conversión: $sMEC = MEC \text{ (anticuerpo seleccionado)} - MEC \text{ (control isotópico negativo)}$, donde $MEC \text{ (molécula equivalente por célula)} = 10^{(\log[MFI] \times a + b)}$, en la que a y b son la pendiente y el corte con el eje y de la ecuación de la curva de calibración, respectivamente. La RD de CD38 fue ligeramente mayor en los respondedores que en los no respondedores, con mediana (rango) de valores de $122.313 \cdot 5$ (71.808 a 232.958) entre 14 respondedores y $72.731 \cdot 0$ (26.921 a 394.910) entre 18 no respondedores. Véase la **FIG. 14** (CR = respuesta completa; VGPR = muy buena respuesta parcial; PR = respuesta parcial; MR = respuesta mínima; SD = enfermedad estable; PD/UNCPD = enfermedad progresiva/enfermedad progresiva no confirmada; NE = no evaluable). Cuando los pacientes se dividieron según los umbrales de RD de CD38, la ORR tendió a ser mayor en los pacientes cuya RD estaba por encima del valor de umbral. Sin embargo, algunos pacientes con valores de RD más bajos mostraron respuestas a isatuximab.

Farmacocinética de isatuximab

[0275] Las propiedades farmacocinéticas de isatuximab en el Ciclo 1, en la Fase 1, se muestran en la **Tabla 30**. La variabilidad total de los parámetros de exposición fue de baja a moderada, con coeficientes de variabilidad del 18 al 32 %. Para un incremento de la dosis de dos veces (de 10 a 20 mg/kg), la exposición a isatuximab se incrementó 2,3 veces (sobre la base de la relación de la media geométrica).

Tabla 30. Parámetros farmacocinéticos en plasma de isatuximab en el Ciclo 1 de la Fase 1

	Fase 1	
	10 mg/kg QW/Q2W (n = 3)	20 mg/kg QW/Q2W (n = 5)
No de pacientes con PK evaluable	3	4
Duración de la infusión, h		
Mediana (rango)	2,63 (2,32–3,23)	3,82 (3,28–6,05) ^a
C_{eo}i, µg/mL		
Media (SD)	122 (21,6)	246 (51,8)
Media geométrica (% CV)	121 (18)	242 (21)
C_{máx}, µg/mL		
Media (SD)	124 (22,9)	280 (64,4)
Media geométrica (% CV)	123 (18)	274 (23)
AUC_{1semana}		
Media (SD)	9,300 (3010)	21,300 (5520)
Media geométrica (% CV)	8,970 (32)	20,800 (26)
t_{máx}, h		
Mediana (rango)	2,68 (2,32–7,25)	5,56 (3,28–8,48)

^an = 5

QW, cada semana; Q2W, cada 2 semanas; C_{eo}i, concentración al final de la infusión; C_{máx}, concentración máxima; AUC_{1semana}, área bajo la concentración en plasma frente a tiempo en el intervalo de dosificación de 1 semana; t_{máx}, tiempo hasta alcanzar la C_{máx}

Conclusiones

[0276] Este estudio confirmó que 20 mg/kg QW/Q2W es un régimen de dosificación apropiado para la monoterapia de isatuximab para pacientes japoneses con RRMM, consistente con el usado en estudios anteriores de monoterapia de Fase 1/2 realizados en otros países (Martin TG *et al.*, (2014) *J Clin Oncol* 32:resumen 8532; Martin T *et al.*, (2017) *Blood* 129: 3294–303). El isatuximab se toleró generalmente bien y presentó una eficacia favorable.

[0277] Este estudio indica que la monoterapia de isatuximab podría ser una opción de tratamiento para pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos tres líneas de terapia previas, incluyendo un PI y un IMiD®, o que son dobles refractarios a un PI y un IMiD®. Mostró un perfil de seguridad favorable y se toleró bien incluso entre pacientes tratados intensamente y, por lo tanto, podría ser adecuado para pacientes ancianos y con salud delicada. Se observaron respuestas en pacientes con citogenética de alto riesgo y en pacientes con más de seis líneas anteriores, incluyendo

pacientes refractarios tanto a un PI como un IMiD®. Los pacientes pretratados intensamente muestran frecuentemente deterioros en la función renal y función de la médula ósea debido a la enfermedad primaria y frecuentemente es difícil continuar el tratamiento en dichos pacientes por razones de seguridad. Los presentes descubrimientos son clínicamente relevantes y sugieren la posibilidad de usar isatuximab en estos pacientes para los que puede haber pocas alternativas.

[0278] Cada realización descrita en la presente memoria puede combinarse con cualquier otra realización o realizaciones a no ser que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica o realización indicada como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características o realización o realizaciones indicadas como preferidas o ventajosas, a no ser que se indique claramente lo contrario.

[0279] Todas las referencias citadas en esta solicitud se incorporan expresamente por referencia en la presente memoria.